(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111793061 B
(45)授权公告日 2024.11.26

(21)申请号 202010662665.4
(22)申请日 2017.08.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111793061 A
(43)申请公布日 2020.10.20
(30)优先权数据
62/377,312 2016.08.19 US
62/457,555 2017.02.10 US
(62)分案原申请数据
201780063636.2 2017.08.17
(73)专利权人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 M·格劳普 S·J·亨利
J·O·林克 C·W·罗维
R·D·赛图 S·D·施罗德
D·斯蒂芬尼迪斯 W·C·特斯
J·R·张
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
专利代理师 陈文平 侯宝光
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)
(56)对比文件
CN 105705500 A,2016.06.22
WO 2014110297 A1,2014.07.17
审查员 耿佳琳

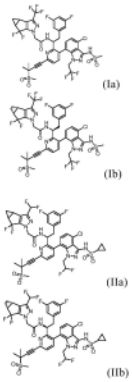
权利要求书5页 说明书74页 附图8页

(54)发明名称

用于预防性或治疗性治疗HIV病毒感染的治疗性化合物

(57)摘要

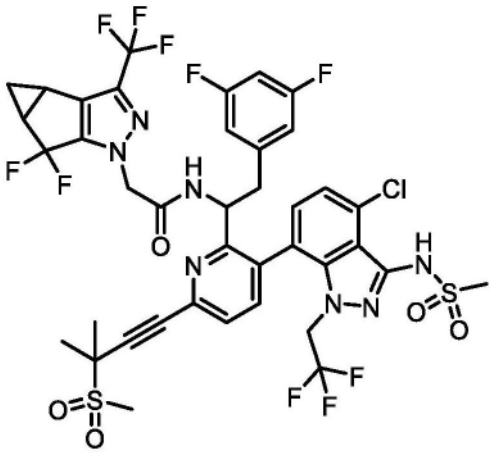
本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和(IIb)的化合物,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和(IIb)的化合物可用于治疗逆转录病毒病毒感染,包括由HIV引起的感染。



CN 111793061 B

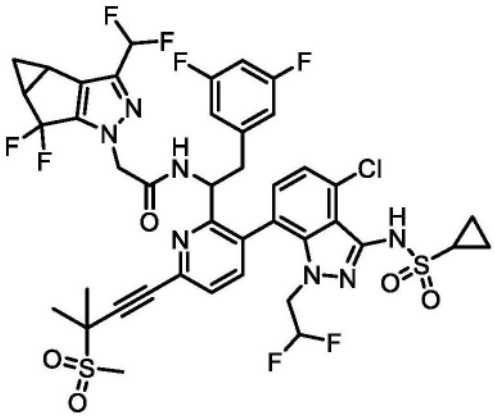
1.化合物或其药学上可接受的盐与HIV整合酶抑制剂的组合在制备用于治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的药物中的用途,其中所述化合物是:

式(Ia)的化合物:



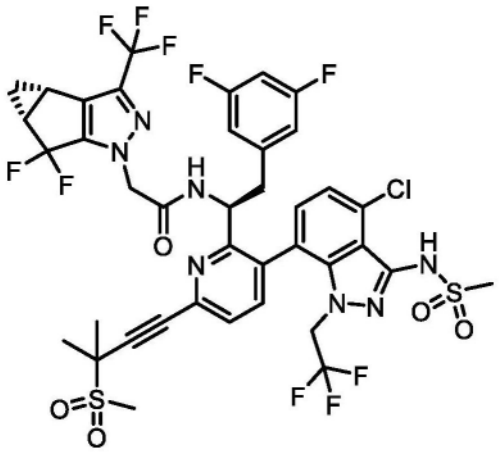
(Ia)

或式(IIa)的化合物:



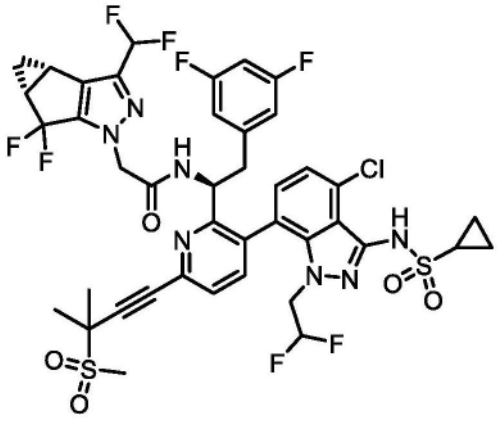
(IIa)

或式(Ib)的化合物:



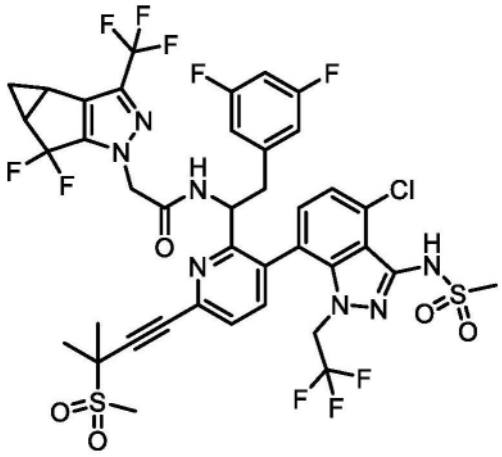
(Ib)

或式(IIb)的化合物:



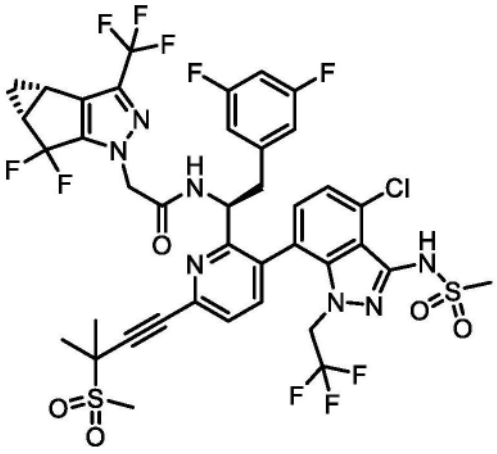
（IIb）。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:



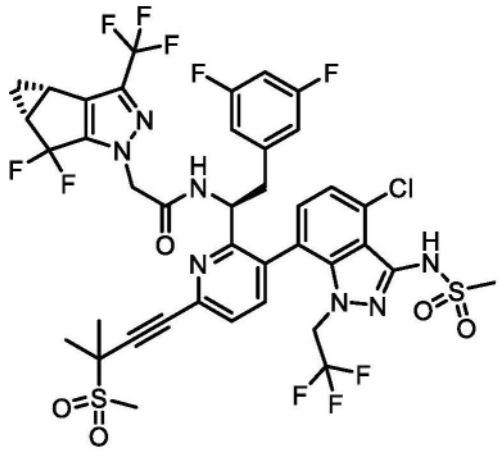
（Ia）

或式(Ib)的化合物:



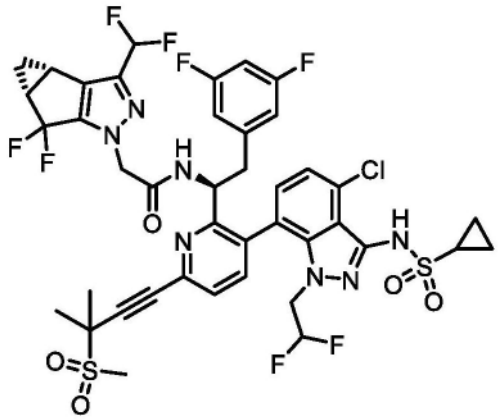
（Ib）。

3.根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是式(Ib)的化合物:



（Ib）。

4.根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是式(IIb)的化合物:



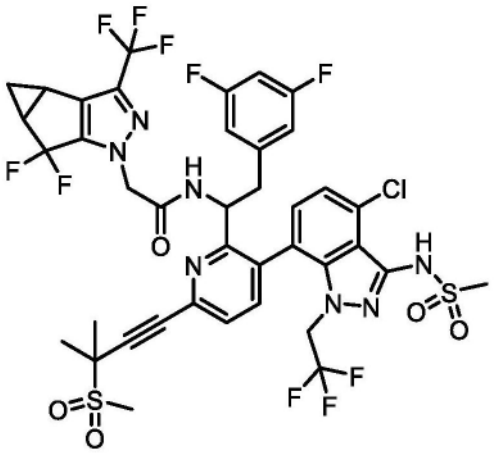
（IIb）。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述HIV整合酶抑制剂是bictegravir或其药学上可接受的盐。

6.根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述式(Ia)、式(Ib)、式(IIa)或式(IIb)的化合物或者其药学上可接受的盐与所述HIV整合酶抑制剂以单一剂型组合用于同时施用于个体。

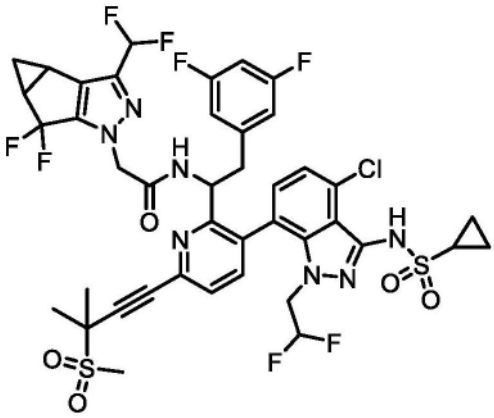
7.一种药物组合物,其包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物是:

式(Ia)的化合物:



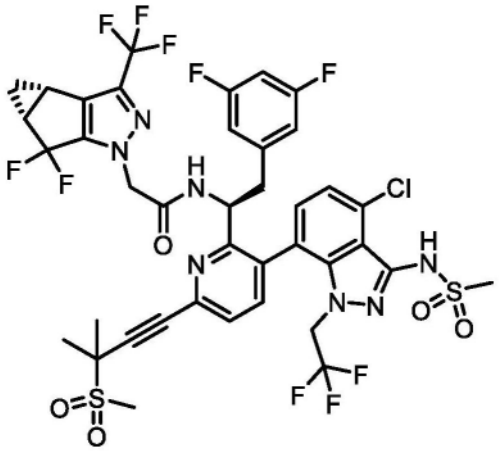
（Ia）

或式(IIa)的化合物：



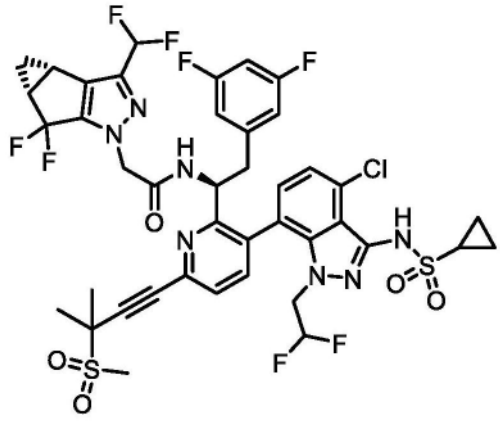
（IIa）

或式(Ib)的化合物：



（Ib）

或式(IIb)的化合物：



（IIb）

并且其中所述组合物还包含HIV整合酶抑制剂。

8.根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述化合物是式(Ia)或式(Ib)的化合物或者其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述化合物是式(Ib)的化合物或者其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述化合物是式(IIb)的化合物或者其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求7-10中任一项所述的药物组合物,其中所述HIV整合酶抑制剂是bictegravir或其药学上可接受的盐。

用于预防性或治疗性治疗HIV病毒感染的治疗性化合物

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2017/047416进入中国国家阶段的中国专利申请(申请号为201780063636.2,申请日为2017年8月17日,发明名称为“用于预防性或治疗性治疗HIV病毒感染的治疗性化合物”)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2016年8月19日提交的序列号为62/377,312的美国临时申请以及于2017年2月10日提交的序列号为62/457,555的美国临时申请的优先权权益,它们的公开内容通过引用整体并入本文。

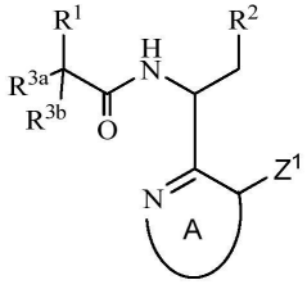
技术领域

[0004] 本公开涉及用于治疗逆转录病毒病毒感染的新化合物,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。本公开还涉及用于其制备的中间体以及含有所述新化合物的药物组合物。

背景技术

[0005] 包括逆转录病毒科的阳性单链RNA病毒包括正反转录(Orthore trovirinae)亚科以及甲型反转录病毒属(Alpharetrovirus)、乙型反转录病毒属(Betaretrovirus)、丙型反转录病毒属(Gammaretrovirus)、丁型反转录病毒属(Deltaretrovirus)、戊型反转录病毒属(Epsilonr etrovirus)、慢病毒属(Lentivirus)、泡沫病毒属(Spumavirus)的那些病毒,所述病毒引起许多人和动物疾病。在慢病毒中,在人类中HIV-1感染导致T辅助细胞的耗竭和免疫功能障碍,造成免疫缺陷以及对机会性感染的易感性。已证明用高效抗逆转录病毒疗法(HAAR T)治疗HIV-1感染在减少病毒载量和显著延迟疾病进展方面是有效的(Hammer,S.M.,et al.;JAMA 2008,300:555-570)。然而,这些治疗可能导致对当前疗法具有耐受性的HIV毒株的出现(Taiwo,B.,International Journal of Infectious Diseases 2009,13:552-559;Smith,R.J.,et al.,Science 2010,327:697-701)。因此,迫切需要发现有效对抗新出现的耐药性HIV变体的新型抗逆转录病毒剂。

[0006] 于2014年10月2日公布的美国专利公开2014/0296266A1公开了可用于治疗逆转录病毒病毒感染的化合物,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。美国专利公开2014/0296266A1尤其涉及式I的化合物:

[0007] 

I

[0008] 其中:

[0009] A是具有一个或两个氮原子的6元单环-杂芳基,其中所述6-元单环-杂芳基在所示位置被一个Z^1基团取代,被一个Z^2基团,并且任选地被一个或多个(例如,1或2个)Z^3基团取代;

[0010] R^1是6-12元芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环,其中R^1的任何6-12元芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^4基团取代;

[0011] R^2为苯基、5-元单环-杂芳基、6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环,其中R^2的任何苯基、5-元单环-杂芳基,6-元单环-杂芳基或(C_3-C_7)碳环任选被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^5基团取代;

[0012] 每个R^{3a}和R^{3b}独立地选自H、卤素、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基,或者R^{3a}选自H、(C_1-C_3)烷基和(C_1-C_3)卤代烷基,R^{3b}选自-OH和-CN;

[0013] Z^1选自6-12元芳基、5-14元杂芳基和3-14元杂环,其中Z^1的任何6-12元芳基、5-14元杂芳基和3-14元杂环任选被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1a}或Z^{1b}取代;

[0014] 每个Z^{1a}独立地选自(C_3-C_7)碳环、6-12元芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环、卤素、-CN、-OR^{n1}、-OC(O)R^{p1}、-OC(O)$NR^{q1}R^{r1}$、-SR^{n1}、-S(O)R^{p1}、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2R^{p1}$、-S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$、-$NR^{q1}R^{r1}$、-$NR^{n1}COR^{p1}$、-$NR^{n1}CO_2R^{p1}$、-$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$、-NR^{n1}S(O)$_2R^{p1}$、-NR^{n1}S(O)$_2OR^{p1}$、-NR^{n1}S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$、NO_2、-C(O)R^{n1}、-C(O)OR^{n1}、-C(O)$NR^{q1}R^{r1}$和-S(O)$_2NR^{n1}COR^{p1}$,其中Z^{1a}的任何(C_3-C_7)碳环、6-12元芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[0015] 每个Z^{1b}独立地选自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基,其中Z^{1b}的任何(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[0016] 每个Z^{1c}独立地选自(C_3-C_7)碳环、苯基、5-6元单环-杂芳基、3-7元杂环、卤素、-CN、-OR^{n2}、-OC(O)R^{p2}、-OC(O)$NR^{q2}R^{r2}$、-SR^{n2}、-S(O)R^{p2}、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2R^{p2}$、-S(O)$_2NR^{q2}R^{r2}$、-$NR^{q2}R^{r2}$、-$NR^{n2}COR^{p2}$、-$NR^{n2}CO_2R^{p2}$、-$NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$、-NR^{n2}S(O)$_2R^{p2}$、-NR^{n2}S(O)$_2OR^{p2}$、-NR^{n2}S($O_2NR^{q2}R^{r2}$、NO_2、-C(O)R^{n2}、-C(O)OR^{n2}、-C(O)$NR^{q2}R^{r2}$、卤代苯基、5-6元卤代杂芳基、3-7元卤代杂环和(C_1-C_8)杂烷基;

[0017] 每个Z^{1d}独立地选自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基和(C_1-C_8)卤代烷基;

[0018] 每个R^{n1}独立地选自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{n1}的任何(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基和苯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中R^{n1}的任何(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[0019] 每个R^{p1}独立地选自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{p1}的任何(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基和苯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中R^{p1}的任何(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代;

[0020] 每个R^{q1}和R^{r1}独立地选自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基和苯基,其中R^{q1}或R^{r1}的任何(C_3-C_7)碳环、3-7杂环、5-6元单环-杂芳基和苯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中R^{q1}或

R^{r1}的任何(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}基团取代,或者R^{q1}和R^{r1}以及与其连接的氮原子一起形成5-元、6-元或7-元杂环,其中所述5-元、6-元或7-元杂环任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{1c}或Z^{1d}基团取代;

[0021] 每个R^{n2}独立地选自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基、苯基、卤代苯基、5-6元单环-卤代杂芳基、3-7元卤代杂环、(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[0022] 每个R^{p2}独立地选自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基、苯基、卤代苯基、5-6元单环-卤代杂芳基、3-7元卤代杂环、(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基;

[0023] 每个R^{q2}和R^{r2}独立地选自H、(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、5-6元单环-杂芳基、苯基、卤代苯基、5-6元单环-卤代杂芳基、3-7元卤代杂环、(C_1-C_8)卤代烷基和(C_1-C_8)杂烷基,或者R^{q2}和R^{r2}以及与其连接的氮原子一起形成5-元、6-元或7-元杂环;

[0024] Z^2选自(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、6-12元芳基、5-12元C连接的杂芳基、3-12元C连接的杂环、$-C(O)R^{n3}$和$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任何6-12元芳基、5-12元C连接的杂芳基和3-12元C连接的杂环任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,其中Z^2的任何(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2c}基团取代;

[0025] 每个Z^{2a}独立地选自(C_3-C_7)碳环、6-12元芳基、5-12元杂芳基、3-12元杂环、卤素、$-CN$、$-OR^{n4}$、$-OC(O)R^{p4}$、$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$、$-SR^{n4}$、$-S(O)R^{p4}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p4}$、$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{n4}COR^{p4}$、$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$、$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$、$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$、$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n4}$、$-C(O)OR^{n4}$和$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$,其中$Z^{2a}$的任何$(C_3-C_7)$碳环、6-12元芳基、5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[0026] 每个Z^{2b}独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基;

[0027] 每个Z^{2c}独立地选自卤素、$-CN$、$-OR^{n4}$、$-OC(O)R^{p4}$、$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$、$-SR^{n4}$、$-S(O)R^{p4}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p4}$、$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{n4}COR^{p4}$、$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$、$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$、$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$、$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n4}$、$-C(O)OR^{n4}$和$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

[0028] 每个R^{n3}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_3-C_7)碳环、3-12元杂环、5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{n3}的任何(C_3-C_7)碳环、3-12元杂环、5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;其中R^{n3}的任何(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代;

[0029] 每个R^{q3}和R^{r3}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_3-C_7)碳环、3-12元杂环、5-12元杂芳基和6-12元芳基,其中R^{q3}或R^{r3}的任何(C_3-C_7)碳环、3-12元杂环、5-12元杂芳基和6-12元芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,其中R^{q3}或R^{r3}的任何(C_1-C_4)烷基和(C_2-C_4)烯基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2a}基团取代,或R^{q3}和R^{r3}以及与其连接的氮原子一起形成杂环或杂芳基,其中所述杂环或杂芳基任选地被一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)Z^{2b}或Z^{2c}基团取代;

[0030] 每个R^{n4}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基;

[0031] 每个R^{p4}独立地选自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_2-C_4)炔基、(C_1-C_4)卤代烷基和

(C_1-C_4)杂烷基；

[0032] 每个R^{q4}和R^{r4}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基、(C_2-C_4)炔基、(C_1-C_4)卤代烷基和(C_1-C_4)杂烷基；

[0033] 每个Z^3独立地选自卤素、(C_1-C_4)烷基、-OH、-CN、(C_1-C_4)杂烷基和(C_1-C_4)卤代烷基；

[0034] 每个Z^4独立地选自(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_7)碳环、卤素、-CN、$-OR^{n5}$、$-OC(O)R^{p5}$、$-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$、$-SR^{n5}$、$-S(O)R^{p5}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p5}$、$-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{n5}COR^{p5}$、$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$、$-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$、$-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$、$-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n5}$、$-C(O)OR^{n5}$和$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$，其中$Z^4$的任何$(C_3-C_7)$碳环任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{4a}或Z^{4b}基团取代，其中Z^4的任何(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基和(C_2-C_8)炔基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)Z^{4a}基团取代；

[0035] 每个Z^{4a}独立地选自卤素、-CN、$-OR^{n6}$、$-OC(O)R^{p6}$、$-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$、$-SR^{n6}$、$-S(O)R^{p6}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p6}$、$-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$、$-NR^{q6}R^{r6}$、$-NR^{n6}COR^{p6}$、$-NR^{n6}CO_2R^{p6}$、$-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$、$-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$、$-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$、$-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$、$NO_2$、$-C(O)R^{n6}$、$-C(O)OR^{n6}$和$-C(O)NR^{q6}R^{r6}$；

[0036] 每个Z^{4b}独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_2-C_4)烯基(C_2-C_4)炔基和(C_1-C_4)卤代烷基；

[0037] 每个R^{n5}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)杂烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[0038] 每个R^{p5}独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)杂烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[0039] 每个R^{q5}和R^{r5}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)杂烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[0040] 每个R^{n6}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)杂烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[0041] 每个R^{p6}独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)杂烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

[0042] 每个R^{q6}和R^{r6}独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)杂烷基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基；

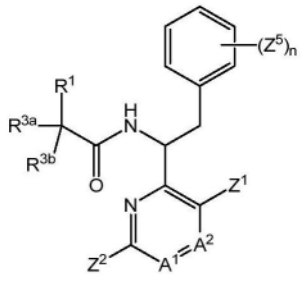
[0043] 每个Z^5独立地选自(C_1-C_6)烷基、卤素、-CN和$-OR^{n7}$，

[0044] 其中Z^5的任何(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个(例如，1、2、3、4或5个)卤素取代；

[0045] 每个R^{n7}独立地选自H、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)卤代烷基和(C_3-C_7)碳环；

[0046] 或其药学上可接受的盐。

[0047] 于2014年10月9日公布的美国专利公开2014/0303164A1公开了可用于治疗逆转录病毒病毒感染的化合物，所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。美国专利公开2014/0303164A1尤其涉及式IIId的化合物：

[0048] 

IIId

[0049] 其中

[0050] A^1为H、-Z^3或氮；

[0051] A^2为CH或氮；

[0052] R^1为6-12元芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环，其中R^1的任何6-12元芳基、5-12元杂芳基或3-12元杂环任选地被1、2、3、4或5个Z^4基团取代，其中Z^4基团是相同或不同的；

[0053] 每个R^{3a}和R^{3b}独立地为H或(C_1-C_3)烷基；

[0054] Z^1为6-12元芳基、5-14元杂芳基或3-14元杂环，其中Z^1的任何6-12元芳基、5-14元杂芳基或3-14元杂环任选地被1、2、3、4或5个Z^{1a}或Z^{1b}取代，其中Z^{1a}和Z^{1b}基团是相同或不同的；

[0055] 每个Z^{1a}独立地为(C_3-C_7)碳环、5-12元杂芳基、3-12元杂环、卤素、-CN、-OR^{n1}、-OC(O)R^{p1}、-OC(O)$NR^{q1}R^{r1}$、-SR^{n1}、-S(O)R^{p1}、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2R^{p1}$、-S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$、-$NR^{q1}R^{r1}$、-$NR^{n1}COR^{p1}$、-$NR^{n1}CO_2R^{p1}$、-$NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$、-NR^{n1}S(O)$_2R^{p1}$、-NR^{n1}S(O)$_2OR^{p1}$、-NR^{n1}S(O)$_2NR^{q1}R^{r1}$、-C(O)R^{n1}、-C(O)OR^{n1}、-C(O)$NR^{q1}R^{r1}$和-S(O)$_2NR^{n1}COR^{p1}$，其中Z^{1a}的任何(C_3-C_7)碳环、5-12元杂芳基和3-12元杂环任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的；

[0056] 每个Z^{1b}独立地为任选地被1、2、3、4或5个卤素取代的(C_1-C_8)烷基，每个Z^{1b}是相同或不同的；

[0057] 每个Z^{1c}独立地为卤素、-CN、-OH、-NH_2、-C(O)$NR^{q2}R^{r2}$或(C_1-C_8)杂烷基；

[0058] 每个Z^{1d}独立地为(C_1-C_8)烷基或(C_1-C_8)卤代烷基；

[0059] 每个R^{n1}独立地为H、(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环或5-6元单环-杂芳基，其中R^{n1}的任何(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环或5-6元单环-杂芳基任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的，并且其中R^{n1}的任何(C_1-C_8)烷基任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0060] 每个R^{p1}独立地为(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环或5-6元单环-杂芳基，其中R^{p1}的任何(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环或5-6元单环-杂芳基任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的，并且其中R^{p1}的任何(C_1-C_8)烷基任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中Z^{1c}基团是相同或不同的；

[0061] 每个R^{q1}和R^{r1}独立地为H、(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环、或5-6元单环-杂芳基，其中R^{q1}或R^{r1}的任何(C_3-C_7)碳环、3-7元杂环或5-6元单环-杂芳基任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代，其中Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的，并且其中R^{q1}或R^{r1}的任何(C_1-C_8)烷基任选地被1、2、3、4或5个Z^{1c}基团取代，其中Z^{1c}基团是相同或不同的，或者R^{q1}和R^{r1}以及与其连接的氮原子一起形成5-元、6-元或7元杂环，其中所述5-元、6-元或7元杂环任选地被1、2、

3、4或5个Z^{1c}或Z^{1d}基团取代,其中Z^{1c}和Z^{1d}基团是相同或不同的;

[0062] 每个R^{q2}和R^{r2}独立地为H、(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)碳环,或者R^{q2}和R^{r2}以及与其连接的氮原子一起形成5-元、6-元或7元杂环;

[0063] Z^2为(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、6-12元芳基、5-12元C连接的杂芳基、3-12元C连接的杂环、$-C(O)R^{n3}$或$-C(O)NR^{q3}R^{r3}$,其中Z^2的任何6-12元芳基、5-12元C连接的杂芳基或3-12元C连接的杂环任选地被1、2、3、4或5个Z^{2b}或Z^{2c}基团取代,其中Z^{2b}和Z^{2c}基团是相同或不同的,并且其中Z^2的任何(C_2-C_8)烯基或(C_2-C_8)炔基任选地被1、2、3、4或5个Z^{2c}基团取代,其中Z^{2c}基团是相同或不同的;

[0064] 每个R^{n3}独立地为H或(C_1-C_4)烷基;

[0065] 每个R^{q3}和R^{r3}独立地为H或(C_1-C_4)烷基;

[0066] 每个Z^{2b}独立地为氧代、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)杂烷基或(C_1-C_4)卤代烷基;

[0067] 每个Z^{2c}独立地为氧基、卤素、-CN、$-OR^{n4}$、$-OC(O)R^{p4}$、$-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$、$-SR^{n4}$、$-S(O)R^{p4}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2R^{p4}$、$-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{n4}COR^{p4}$、$-NR^{n4}CO_2R^{p4}$、$-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$、$-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$、$-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$、$-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{n4}$、$-C(O)OR^{n4}$、或$-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

[0068] 每个R^{n4}独立地为H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基或(C_1-C_4)杂烷基;

[0069] 每个R^{p4}独立地为(C_1-C_8)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基或(C_1-C_4)杂烷基;

[0070] 每个R^{q4}和R^{r4}独立地为H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基或(C_1-C_4)杂烷基;

[0071] 每个Z^3独立地为(C_1-C_4)杂烷基;

[0072] 每个Z^4独立地为氧基、(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_7)碳环、卤素、-CN、$-OR^{n5}$、$-NR^{q5}R^{r5}$、$-NR^{n5}COR^{p5}$、$-NR^{n5}CO_2R^{p5}$、$-C(O)R^{n5}$、$-C(O)OR^{n5}$或$-C(O)NR^{q5}R^{r5}$,其中Z^4的任何(C_3-C_7)碳环或(C_1-C_8)烷基任选地被1、2、3、4或5个Z^{4a}基团取代,其中Z^{4a}基团是相同或不同的;

[0073] 每个Z^{4a}独立地为卤素、-CN或$-OR^{n6}$;

[0074] 每个R^{n5}、R^{p5}、R^{q5}、R^{r5}和R^{n6}独立地为H或(C_1-C_4)烷基;

[0075] 每个Z^5独立地为卤素,每个Z^5可以是相同或不同的;以及

[0076] N为0、1、2或3;

[0077] 或其药学上可接受的盐。

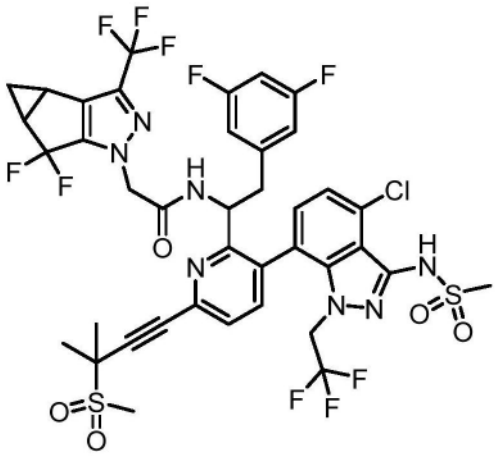
[0078] 尽管有上述公开内容,但仍需要一种有效且稳定并表现出改进的药代动力学和/或药效学特性的化合物以治疗逆转录病毒病毒感染,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。

[0079] 在HIV治疗和治疗领域中同样令人感兴趣的是扩展提供给患者的方案的药代动力学特性。虽然目前用于治疗HIV的方案已经取得了很多进展,患者不再需要每日多次地服用多个药丸,但是当今的患者仍然需要在可预见的寿命期内每日服用药丸。因此,拥有需要患者以低于每日一次的频率(例如每两天一次,每周一次,每隔一周一次,每月一次,等等)服用药物的HIV疗法将是有益的。

[0080] 本文提供了新型化合物,所述新型化合物表现出改善的效力、改善的代谢稳定性以及改善的药代动力学和/或药效学特性(profile)。

发明内容

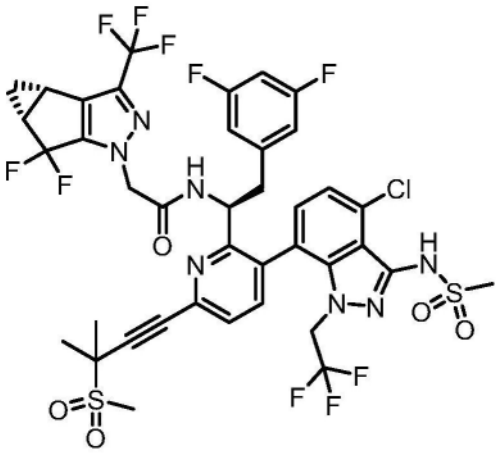
[0081] 在一些实施方案中,本发明涉及式(Ia)的化合物:

[0082] 

(Ia)

[0083] 或其药学上可接受的盐。

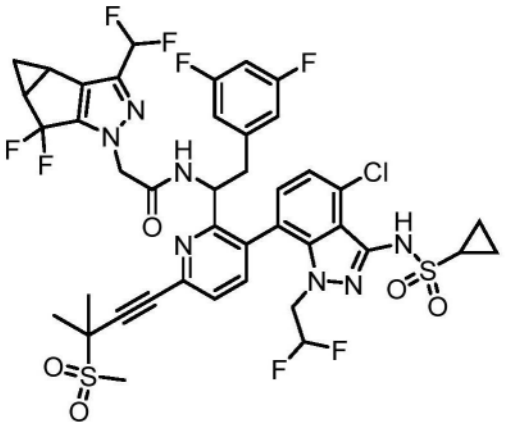
[0084] 在一些实施方案中,本发明涉及式(Ib)的化合物:

[0085] 

(Ib)

[0086] 或其药学上可接受的盐。

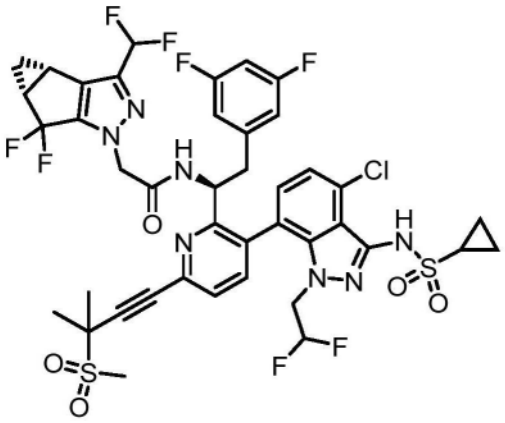
[0087] 在一些实施方案中,本发明涉及式(IIa)的化合物:

[0088] 

(IIa)

[0089] 或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实施方案中,本发明涉及式(IIb)的化合物:

[0091] 

(IIb)

[0092] 或其药学上可接受的盐。

[0093] 在一个实施方案中,本发明涉及式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐在治疗有需要的个体中的疾病中的用途。

[0094] 在一个实施方案中,本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐在治疗有需要的个体中的疾病中的用途。

[0095] 在某些实施方案中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物是可注射的形式。在某些实施方案中,药物组合物适合口服。

[0096] 在一些实施方案中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物是肠胃外(例如,可注射)形式。在某些实施方案中,药物组合物适合口服。

[0097] 在某些实施方案中,本发明涉及包含单位剂量的式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐的制品。

[0098] 在一些实施方案中,本发明涉及包含单位剂量的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的制品。

[0099] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述个体施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0100] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述个体施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0101] 在某些实施方案中,本发明涉及用于预防个体中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述个体施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述个体有感染HIV病毒的风险,例如具有一种或多种已知与感染HIV病毒相关的风险因子的个体。

[0102] 在某些实施方案中,本发明涉及用于预防个体中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述个体施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述个体有感染HIV病毒的风险,例如具有一种或多种已知与感染HIV病毒相关的风险因子的个体。

[0103] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述个体组合施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。

[0104] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述个体组合施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)的化合物和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。

[0105] 在某些实施方案中,本发明涉及式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于药物疗法。

[0106] 在某些实施方案中,本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于药物疗法。

[0107] 在某些实施方案中,本发明涉及式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防个体中的HIV感染。

[0108] 在某些实施方案中,本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防个体中的HIV感染。

[0109] 在某些实施方案中,本发明涉及式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体中的HIV感染的药物中的用途。

[0110] 在某些实施方案中,本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体中的HIV感染的药物中的用途。

[0111] 在另一个实施方案中,本发明涉及可用于合成式(Ia)或(Ib)的化合物的中间体。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明涉及可用于合成式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物的中间体。

[0113] 在一些实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物的药学上可接受的盐是钠盐。

[0114] 本文公开了本发明的其他实施方案。

附图说明

[0115] 图1示出N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺的^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)。

[0116] 图2示出N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(环丙烷磺酰胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺的^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)。

[0117] 图3示出了在大鼠中单次皮下(SC)给药后化合物38的血浆浓度(nM)。

[0118] 图4示出了当在狗中以6mg/kg皮下给药时,在2%泊洛沙姆188盐水中的200mg/mL的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0119] 图5示出了当在狗中以6mg/kg皮下给药时,在2%泊洛沙姆188盐水中的100mg/mL的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0120] 图6示出了当在狗中以6mg/kg皮下给药时,在2％泊洛沙姆188盐水中的200mg/mL的式Ib钠盐的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0121] 图7示出了当在狗中以6mg/kg皮下给药时,在NMP中的100mg/mL游离酸形式的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0122] 图8示出了当在狗中以6mg/kg皮下给药时,将在NMP中的200mg/mL游离酸形式的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0123] 图9示出了当在个体中以6mg/kg皮下给药时,在NMP中的200mg/mL的式Ib钠盐的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0124] 图10示出了当在个体中以6mg/kg皮下给药时,在10％乙醇、12％水和78％PEG200中的200mg/mL的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0125] 图11示出了当在个体中以6mg/kg皮下给药时,在10％乙醇、12％水和77％PEG200中的200mg/mL的式Ib(原位盐)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0126] 图12示出了当在个体中以6mg/kg皮下给药时,在10％乙醇、13％水和77％四氢呋喃聚乙二醇醚中与1.2摩尔当量NaOH形成原位Na盐的200mg/mL的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0127] 图13示出了在狗中在10％乙醇、20％维生素E TPGS、70％MI GLYOL 812中的固定7.5mg口服剂量的式Ib的血浆浓度随时间变化的曲线图。

具体实施方式

[0128] 下文的描述是在认识到应将本发明视为所要求保护的主题的示例的情况下完成的,并且不旨在将所附的权利要求限制为所示的特定实施方案。本发明全文中使用的标题是为了方便而提供的,不应被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下示出的实施方案可以与在任意其他标题下示出的实施方案组合。

[0129] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语的含义与本领域普通技术人员所通常理解的含义相同。

[0130] 当在本文中使用商品名时,旨在独立地包括该商品名产品以及该商标名产品的一种或多种活性药物成分。

[0131] 如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个(a)”和“一种(an)”以及“所述”包括复数所指对象,除非上下文另有明确说明。因此,例如,提及“所述化合物”包括多种这样的化合物,提及“所述测定”包括提及一种或多种测定,诸如此类。

[0132] 如本文所用的,术语“$C_{最大}$”是指观察到的药物的最大血浆/血清浓度。

[0133] “药学上可接受的”是指用于制备适于兽用药或人用药用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他材料。

[0134] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于已经被美国食品和药物管理局批准可用于人类或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0135] “药学上可接受的盐”是指化合物的盐,所述化合物的盐是药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理学活性(或可以转化为具有母体化合物的所需药理学活性的形式)。这样的盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或与有机

酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、乳酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、2-萘磺酸、油酸、棕榈酸、丙酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸等形成的酸加成盐,以及当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子如碱金属离子(例如钠或钾)、碱土金属离子(例如钙或镁)或铝离子取代;或与有机碱如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。该定义还包括铵盐以及取代的或季铵化的铵盐。药学上可接受的盐的代表性非限制性列表可以在S.M.Berge et al.,J.Pharma Sci.,66(1),1-19(1977),以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,R.He ndrickson,ed.,21st edition,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA,(2005),第732页,表38-5中找到,两篇出版物均在此通过引用的方式并入文本。

[0136] “个体”是指人、家畜(例如狗和猫)、农场动物(例如牛、马、绵羊、山羊和猪)、实验动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠,猪、兔、狗和猴)等。

[0137] 如本文所用的,“治疗”是用于获得有益或期望结果的方法。对于本发明的目的而言,有益或期望的结果包括但不限于缓解症状和/或减轻症状程度和/或防止与疾病或病症相关的症状恶化。在一个实施方案中,“治疗”包括以下中的一种或多种:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减轻疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关的一种或多种症状的发展(例如,稳定疾病或病症,延迟疾病或病症的恶化或进展);和/或c)缓解疾病或病症,例如引起临床症状消退,改善疾病状态,延迟疾病进展,提高生活质量和/或延长存活期。

[0138] 如本文所用的,“延迟”疾病或病症的发展(development)意指推迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和/或拖延疾病或病症的发展。根据疾病的历史和/或被治疗的个体,所述延迟可以具有不同的时间长度。对于本领域技术人员而言显而易见的是,充分或显著的延迟实际上可以涵盖预防,因为个体没有患上所述疾病或病症。例如,“延迟”AIDS发展的方法是与不使用该方法相比在给定时间范围内降低疾病发展概率和/或在给定时间范围内减轻疾病程度的方法。这种比较可以基于使用统计学上显著数量的个体的临床研究。例如,可以使用已知方法检测艾滋病的发展,例如确认个体的HIV^+状态并评估个体的T细胞计数或AIDS发展的其他指征,例如极度疲劳,体重减轻,持续性腹泻,高烧,颈部、腋窝或腹股沟淋巴结肿大,或已知与AIDS相关的机会性病症(例如,在具有发挥功能的免疫系统的个体中通常不存在但在AIDS患者中存在的病症)的存在。发展还可以指最初可能检测不到的疾病进展,并且包括发生、复发和发作。

[0139] 如本文所用的,“预防”是指防止疾病或病症发作以使得不发生疾病的临床症状的方案。因此,“预防”涉及在个体中可检测到疾病迹象之前向所述个体施用治疗(例如,施用治疗性物质)(例如,在个体中不存在可检测到的致病原(例如病毒)的情况下向所述个体施用治疗性物质)。个体可以是有患上疾病或病症风险的个体,例如具有一种或多种已知与疾病或病症的发展或发作相关的风险因子的个体。因此,术语“预防HIV感染”是指向不具有可检测地到的HIV感染的个体施用抗HIV治疗性物质。应理解,进行抗HIV预防性治疗的个体可以是有感染HIV病毒风险的个体。此外,应理解,预防可能不会导致完全免于疾病或病症的发作。在某些情况下,预防包括降低患上疾病或病症的风险。降低风险可能不会导致完全消除患上疾病或病症的风险。

[0140] 如本文所用的,“有风险”的个体是有风险患上要治疗的病症的个体。“有风险”的个体可以或可以不具有可检测地到的疾病或病症,并且在本文所述的治疗方法之前可以已经表现出可检测地到的疾病或者可以没有表现出可检测地到的疾病。“有风险”表示个体具有一种或多种所谓的风险因子,所述风险因子是与疾病或病症的发展相关的可测量参数,并且是本领域已知的。具有这些风险因子中的一种或多种的个体比没有这些风险因子的个体具有更高的患上疾病或病症的可能性。例如,有AIDS风险的个体是具有HIV的那些个体。

[0141] 如本文所用的,术语“治疗有效量”或“有效量”是指有效引发所需的生物或医学反应的量,包括当向个体施用以治疗疾病时足以使对疾病的治疗有效的化合物的量,或者是指有效地防御疾病的感染或发作的量。有效量将根据化合物、疾病及其严重程度和待治疗个体的年龄、体重等而变化。有效量可包括一定范围的量。如本领域所理解的,有效量可以是一个或多个剂量的形式,即,可能需要单个剂量或多个剂量来实现所需的治疗结果。在施用一种或多种治疗剂的情况下可以考虑有效量,如果与一种或多种其他药剂组合,可以考虑施用有效量的单一药剂,从而可能或能够实现所需的或有益的结果。由于化合物的组合作用(例如,相加或协同作用),可以任选地降低任何共同施用的化合物的合适剂量。

[0142] “对映异构体”是一对立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。比例不是1:1的对映异构体混合物是“部分消旋(scalemic)”混合物。

[0143] “非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但不为彼此镜像的立体异构体。

[0144] 根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统详细说明绝对立体化学。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳上的立体化学可以由R或S确定。绝对构型未知的拆分(resolved)化合物可以根据它们在钠D线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)而称为(+)或(-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心和/或围绕键轴的旋转受阻,因此可产生对映异构体,非对映异构体以及就绝对立体化学而言可定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。本发明旨在包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物,部分消旋混合物,非对映异构混合物,光学纯形式和中间体混合物。光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。

[0145] 除非另有明确定义,否则本发明包括本文详述的化合物的所有互变异构体,即使仅明确示出了一种互变异构体(例如,在可能存在一对互变异构体的情况下,通过呈现一种互变异构形式而意在描述两种互变异构形式)。例如,如果提及了含有酰胺的化合物(例如,通过结构或化学名称),那么应理解本发明包括相应的亚胺酸互变异构体,并且对其的描述就犹如单独明确记载酰胺或明确记载酰胺以及亚胺酸一样。当可存在多于两种互变异构体时,即使仅通过化学名称和/或结构示出了一种互变异构形式,本发明也包括所有这类的互变异构体。

[0146] 本发明还提供了式(Ia)或(Ib)的化合物的前药。“前药”在药学领域中定义为药物的生物学上无活性的衍生物,其在施用于人体后根据一些化学或酶途径转化为生物学上有活性的母体药物。

[0147] 另外,在一些实施方案中,本发明还提供式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物的前药。

[0148] 本领域技术人员应理解,本发明还包括本文公开的任何化合物(例如式(Ia)或

(Ib)的化合物),所述化合物可在任一种或所有原子中以高于天然存在的同位素比率的水平富含一种或多种同位素,例如但不限于氘(^{2}H或D)。

[0149] 本发明还公开了其中连接至碳原子的1至n个氢原子可被氘原子或D取代的化合物,其中n为分子中氢原子的数目。如本领域所知的,氘原子是氢原子的非放射性同位素。这些化合物可以增加对代谢的抗性,因此当向哺乳动物施用时,可以用于增加化合物的半衰期。参见,例如,Foster,"Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism",Trends Pharmacol.Sci.,5(12):524-527(1984)。这些化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过使用其中一个或多个氢原子已被氘取代的原料。

[0150] 可以掺入至所公开的化合物中的同位素的实例还包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、和^{125}I。用正电子发射同位素(例如^{11}C,^{18}F,^{15}O和^{13}N)进行的取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占据率。同位素标记的式(Ia)或(Ib)的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或使用适当的经同位素标记的试剂替换先前采用的未标记试剂通过与如下所列出的实施例中描述的那些方法类似的方法来制备。

[0151] 另外,在一些实施方案中,同位素标记的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或使用适当的经同位素标记的试剂替换先前采用的未标记试剂通过与如下所列出的实施例中描述的那些方法类似的方法来制备。

[0152] 本文所述的化合物可具有手性中心和/或几何异构中心(E-异构体和Z-异构体),应理解本发明包括所有这样的光学异构体、对映异构的异构体、非对映异构的异构体和几何异构体。当化合物以其手性形式表示时,应理解该实施方案包括但不限于特定的富含非对映异构体或对映异构体的形式。当没有指定但存在手性时,应理解该实施方案涉及特定的富含非对映异构体或对映异构体的形式;或这些化合物的外消旋或部分消旋混合物。如本文所用的,"部分消旋混合物"是比例不是1:1的立体异构体混合物。

[0153] 本发明还提供了本文所述的化合物的药学上可接受的水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。

[0154] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(Ia)或(Ib)的化合物在治疗逆转录病毒病毒感染中的用途,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染,所述治疗包括向有需要的个体施用治疗有效量。

[0155] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物在治疗逆转录病毒病毒感染中的用途,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染,所述治疗包括向有需要的个体施用治疗有效量。

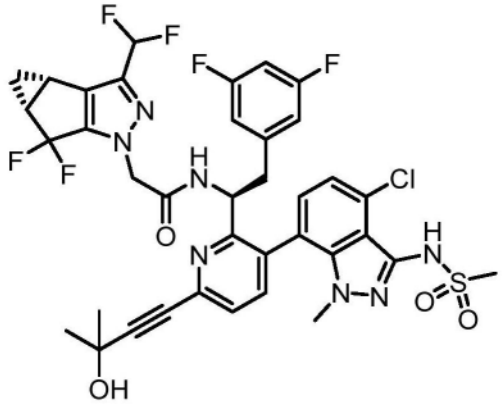
[0156] 理想目标是发现具有低EC_{50}的化合物或其药学上可接受的盐。EC_{50}值是指在测试中达到最大功效的50%的化合物浓度。相对于具有较高EC_{50}的化合物,具有较低EC_{50}的化合物在更低的化合物浓度下实现了类似的功效。因此,对于药物开发而言,较低的EC_{50}通常是优选的。

[0157] 理想目标是发现具有良好物理和/或化学稳定性的化合物或其药学上可接受的盐。化合物整体稳定性的增加可以增加在体内的循环时间。由于降解较少,可以以较低的剂量施用稳定的化合物而仍保持功效。此外,由于降解较少,不怎么担心来自化合物降解的副产物。

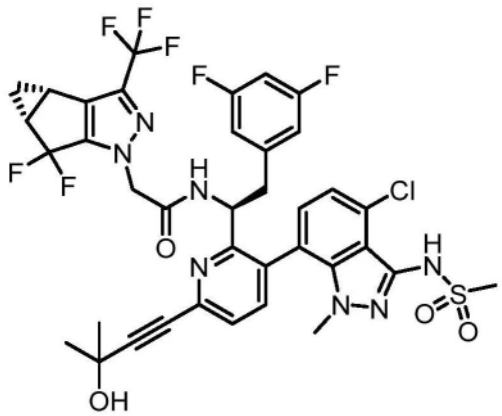
[0158] 理想目标是发现具有改善的药代动力学和/或药效学特性以及长半衰期的化合物或其药学上可接受的盐。药物具有中等或低的清除率以及长的半衰期是有利是,因为这可以导致良好的生物利用度和全身暴露中的高暴露。降低化合物的清除率和增加化合物的半衰期可以减少实现功效所需的日剂量,从而提供更好的功效和安全性。因此,改善的药代动力学和/或药效学特性以及长的半衰期可以提供更好的患者依从性。

[0159] 理想目标是发现具有来自缓释可注射制剂的良好药代动力学特性的化合物或其药学上可接受的盐。药物具有低EC_{50}和长效的药代动力学是有利的,因为这可导致低的施用频率。降低施用频率可以提供更好的患者依从性。对于难以获得健康护理或获得健康护理受限的患者而言,期望降低施用频率。

[0160] 有利的是,本发明发现式(Ia)和(Ib)的化合物与美国专利公开2014/0296266A1和2014/0303164A1中公开的结构类似的化合物(在本文中称为化合物A和B)相比具有优势:

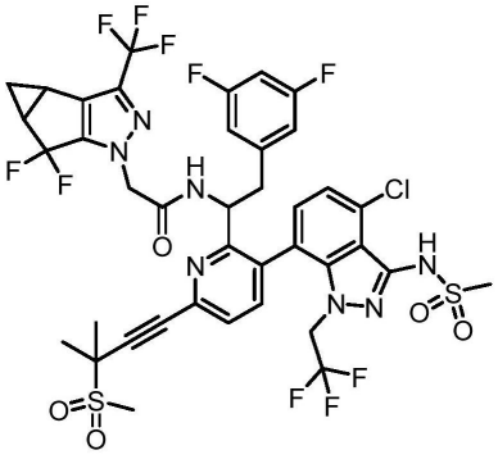
[0161] 

化合物 A

[0162] 

化合物 B。

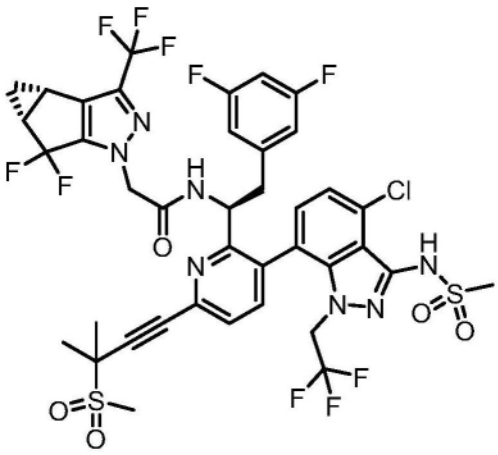
[0163] 因此,本发明包括但不限于提供式(Ia)的化合物:

[0164] 

(Ia)

[0165] 或其药学上可接受的盐,以及使用式(Ia)的化合物治疗逆转录病毒病毒感染的方法,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。

[0166] 因此,本发明包括但不限于提供式(Ib)的化合物:

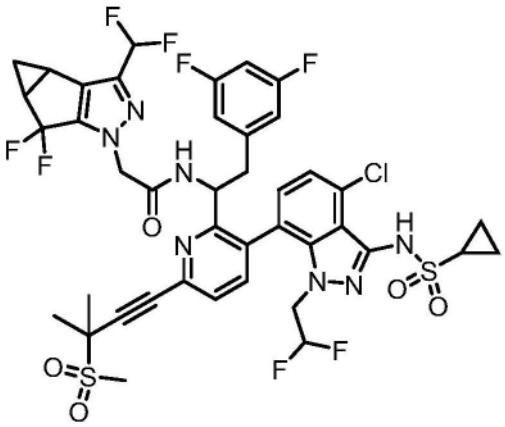
[0167] 

(Ib)

[0168] 或其药学上可接受的盐,以及使用式(Ib)的化合物治疗逆转录病毒病毒感染的方法,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。

[0169] 本文还公开了式(IIa)和(IIb)的化合物,所述化合物与化合物A和B(如上所示)相比具有优势。

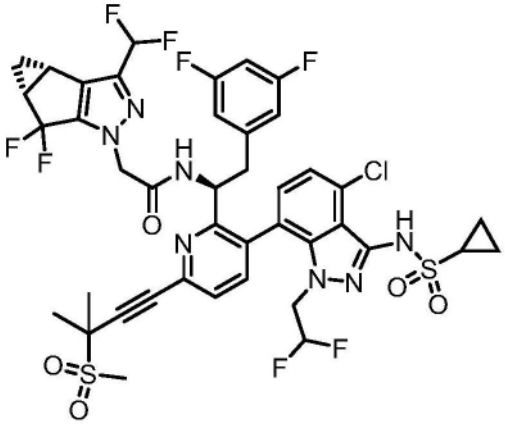
[0170] 因此,本发明包括但不限于提供式(IIa)的化合物:

[0171] 

(IIa)

[0172] 或其药学上可接受的盐,以及使用式(IIa)的化合物治疗逆转录病毒病毒感染的方法,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。

[0173] 因此,本发明包括但不限于提供式(IIb)的化合物:

[0174] 

(IIb)

[0175] 或其药学上可接受的盐,以及使用式(IIb)的化合物治疗逆转录病毒病毒感染的方法,所述逆转录病毒病毒感染包括由HIV病毒引起的感染。

[0176] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)用于预防个体中的HIV感染。在一些实施方案中,本文公开的化合物用于预防有感染风险的个体中的HIV感染。在一些实施方案中,本文公开的化合物用于暴露前预防(PrEP)以降低经由性生活获得HIV-1的风险。

[0177] 据信,本文公开的化合物(例如,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)有效对抗通过临床蛋白酶抑制剂(PI),核苷逆转录酶抑制剂(NRTI),非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)和整合酶抑制剂(INSTI)选择的主要HIV-1突变体。

[0178] 组合疗法

[0179] 在某些实施方案中,提供了治疗或预防患有HIV感染或有HIV感染风险的人类中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述人类组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)另外的治疗剂。在一个实施方案中,提供了治疗患有HIV感染或有HIV感染风险的人类中的HIV感染的方法,所述

方法包括向所述人类组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种,两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)另外的治疗剂。

[0180] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防患有HIV感染或有HIV感染风险的人类中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述人类组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)另外的治疗剂。在一个实施方案中,提供了治疗患有HIV感染或有HIV感染风险的人类中的HIV感染的方法,所述方法包括向所述人类组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)另外的治疗剂。

[0181] 在一个实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)另外的治疗剂和药学上可接受的赋形剂。

[0182] 在一些实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)另外的治疗剂和药学上可接受的赋形剂。

[0183] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种适于治疗HIV感染的另外的治疗剂。

[0184] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种适于治疗HIV感染的另外的治疗剂。

[0185] 在某些实施方案中,本发明提供了治疗HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0186] 在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种另外的治疗剂组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其他实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自相同类别治疗剂的不同的治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0187] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种另外的治疗剂组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其他实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自相同类别的治疗剂的不同的治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0188] HIV组合疗法的施用

[0189] 在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂一起施用。本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)以及一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂均存在于个体的身体内。当顺序施用时,可以以两次或多次给药来施用所述组合。

[0190] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂一起施用。本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)以及一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂均存在于个体的身体内。当顺序施用时,可以以两次或多次给药来施用所述组合。

[0191] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐。例如,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐可以在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物(例如,式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物),然后在数小时(例如,1-12小时)后施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时(例如,1-12小时)后施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)。

[0192] 在一些实施方案中,共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之

前或之后施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐。例如,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐可以在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物),然后在数小时(例如,1-12小时)后施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时(例如,1-12小时)后施用单位剂量的本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)。

[0193] 为避免疑义,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂的共同施用可以是指与一种或多种本文所述的治疗剂(例如第[00111]至[00162]段中列出的那些药剂)共同施用。

[0194] 在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂组合在单一剂型中以同时施用于个体。在某些实施方案中,这种单一剂型可以通过适于待治疗的病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。在某些实施方案中,所公开的化合物可以肠胃外给药。在某些实施方案中,所述单一剂型可以静脉内、皮下或肌肉内给药。在某些实施方案中,所述单一剂型是口服生物可利用的并且可以口服给药。在某些实施方案中,所述单一剂型可以是用于口服施用的固体剂型。

[0195] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂组合在单一剂型中以同时施用于个体。在某些实施方案中,这种单一剂型可以通过适于待治疗的病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。在某些实施方案中,所公开的化合物可以肠胃外给药。在某些实施方案中,所述单一剂型可以静脉内、皮下或肌内给药。在某些实施方案中,所述单一剂型是口服生物可利用的并且可以口服给药。在某些实施方案中,所述单一剂型可以是用于口服施用的固体剂型。

[0196] 本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂可以通过适于待治疗的病症的任何途径组合施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。在某些实施方案中,所公开的化合物可以肠胃外给药。在某些实施方案中,所公开的化合物可以静脉内、皮下或肌内给药。在某些实施方案中,所公开的化合物是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0197] 本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐以及一种或多种另外的治疗剂可以通过适于待治疗的病症的任何途径施用。合适

的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。在某些实施方案中,所公开的化合物可以肠胃外给药。在某些实施方案中,所公开的化合物可以静脉内、皮下或肌内给药。在某些实施方案中,所公开的化合物是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0198] 在某些实施方案中,将式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐配制成片剂,所述片剂可任选地含有一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物。在某些实施方案中,片剂可以包含一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及它们的组合。

[0199] 在某些实施方案中,将式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐配制成片剂,所述品片剂可任选地含有一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物。在某些实施方案中,片剂可以包含一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及它们的组合。

[0200] 在某些实施方案中,将式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐配制成溶液制剂,所述溶液制剂可任选地含有一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物。在某些实施方案中,片剂可以包含一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及它们的组合。

[0201] 在某些实施方案中,将式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐配制成悬浮液,所述悬浮液可任选地含有一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物。在某些实施方案中,片剂可以包含一种或多种用于治疗HIV的其他的化合物,例如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及它们的组合。

[0202] 在某些实施方案中,这类片剂适合每日一次给药。

[0203] HIV组合疗法

[0204] 在上述实施方案中,所述另外的治疗剂可以是选自以下的抗HIV药剂:用于治疗HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、

retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗,以及它们的组合。

[0205] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白,以及它们的组合。

[0206] HIV组合药物

[0207] 组合药物的实例包括ATRIPLA®(依法韦仑,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);COMPLERA®(EVIPLERA®;利匹韦林,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);STRIBILD®(埃替格韦,可比司他,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);TRUVADA®(替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨;TDF+FTC);DESCOVY®(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);ODEFSEY®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林);GENVOYA®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦);地瑞那韦,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨和可比司他;依法韦仑,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;替诺福韦和拉米夫定;替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和恩曲他滨;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨,和利匹韦林;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦;COMBIVIR®(齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM®(LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);KALETRA®(ALUVIA®;洛匹那韦和利托那韦);TRIUMEQ®(度鲁特韦,阿巴卡韦和拉米夫定);TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和利托那韦;地瑞那韦和可比司他;度鲁特韦和利匹韦林;度鲁特韦和利匹韦林盐酸盐;cabotegravir和利匹韦林;cabot egravir和利匹韦林盐酸盐;度鲁特韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;雷特格韦和拉米夫定;多拉韦林,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;多拉韦林,拉米夫定和替诺福韦地索普西;度鲁特韦+拉米夫定;拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定;拉米夫定+阿巴卡韦;拉米夫定+替诺福韦地索普西富马酸盐;拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平;洛匹那韦+利托那韦;洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定;洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定;替诺福韦+拉米夫定;替诺福韦地索普西富马酸盐+恩曲他滨+盐酸利匹韦林;洛匹那韦,利托那韦,齐多夫定和拉米夫定;Vacc-4x和罗米地辛;以及APH-0812。

[0208] 其他HIV药物

[0209] 用于治疗HIV的其他药物的实例包括乙酰吗喃、阿拉泊韦、BanLec、去铁酮

(deferiprone)、Gamimune、metenkefalin、纳曲酮、Prolastin、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎宁酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因疗法、MazF基因疗法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040(PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo以及VIR-576。

[0210] HIV蛋白酶抑制剂

[0211] HIV蛋白酶抑制剂的实例包括安普那韦、阿扎那韦、brecanavir、地瑞那韦、夫沙那韦、夫沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、DG-17、TMB-657(PPL-100)、T-169、BL-008和TMC-310911。

[0212] HIV逆转录酶抑制剂

[0213] HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的实例包括达匹维林、地拉夫定、甲磺酸地拉夫定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖、奈韦拉平、利匹韦林、AIC-292、KM-023和VM-1500。美国专利公开US2016/0250215中公开了非核苷逆转录酶抑制剂的其他实例。

[0214] HIV逆转录酶核苷或核苷酸抑制剂的实例包括阿德福韦、阿德福韦酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、VIDEX®和VIDEX EC®(地达诺新,ddl)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定、阿普瑞西他滨、censavudine、地达诺新、艾夫他滨、festinavir、磷夫定酯(fisalvudine tidoxil)、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、替诺福韦地索普西乳清酸盐、福齐夫定替酯、拉米夫定、phosphazid、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、GS-9131、GS-9148和KP-1461。

[0215] 在一些实施方案中,HIV逆转录酶核苷或核苷酸抑制剂的实例包括阿德福韦、阿德福韦酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、VIDEX®和VIDEX EC®(地达诺新,ddl)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定、阿普瑞西他滨、censavudine、地达诺新、艾夫他滨、festinavir、磷夫定酯、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、替诺福韦地索普西乳清酸盐、福齐夫定替酯、拉米夫定、phosphazid、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、GS-9131、GS-9148和KP-1461以及4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)。

[0216] HIV整合酶抑制剂

[0217] HIV整合酶抑制剂的实例包括埃替格韦、姜黄素、姜黄素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、bictegravir、AVX-15567、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、ledgins、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169和cabotegravir。

[0218] HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂(NCINI)的实例包括CX-05045、CX-05168和CX-14442。

[0219] HIV进入抑制剂

[0220] HIV进入(融合)抑制剂的实例包括赛尼克韦罗(cenicriviroc)、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、gp120抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0221] CCR5抑制剂的实例包括阿普韦罗、维克韦罗、马拉韦罗、赛尼克韦罗、PRO-140、adaptavir(RAP-101)、尼非韦罗(TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680和vMIP(Haimipu)。

[0222] gp41抑制剂的实例包括艾博韦肽、恩夫韦肽、BMS-986197、恩夫韦肽改良生物药(biobetter)、恩夫韦肽生物仿制药(biosimilar)、HIV-1融合抑制剂(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚体和西夫韦肽。

[0223] CD4附着抑制剂的实例包括伊巴利珠单抗和CADA类似物。

[0224] gp120抑制剂的实例包括Radha-108(receptol)3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米药物、磷坦姆沙韦氨丁三醇、IQP-0831和BMS-663068。

[0225] CXCR4抑制剂的实例包括普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP(Haimipu)。

[0226] HIV成熟抑制剂

[0227] HIV成熟抑制剂的实例包括BMS-955176和GSK-2838232。

[0228] 潜伏期逆转剂

[0229] 潜伏性逆转剂的实例包括组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、诸如硼替佐米(velcade)的蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶C(PKC)活化剂、BET-溴结构域4(BRD4)抑制剂、离子霉素、PMA、SAHA(辛二酰苯胺异羟肟酸,或辛二酰、苯胺、以及异羟肟酸)、IL-15、JQ1、双硫仑、两性霉素B、泛素抑制剂如拉格唑拉类似物,以及GSK-343。

[0230] HDAC抑制剂的实例包括罗米地辛、伏立诺他和帕比司他。

[0231] PKC活化剂的实例包括吲哚内酰胺、prostratin、巨大戟醇B和DAG-内酯。

[0232] 衣壳抑制剂

[0233] 衣壳抑制剂的实例包括衣壳聚合抑制剂或破坏衣壳的化合物、HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂如偶氮二甲酰胺、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列。

[0234] 基于免疫的疗法

[0235] 基于免疫的疗法的实例包括toll样受体调节剂例如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12和tlr13;程序性细胞死亡蛋白1(Pd-1)调节剂;程序性死亡-配体1(Pd-L1)调节剂;IL-15激动剂;DermaVir;白细胞介素-7;奎宁(羟氯喹);白细胞介素(阿地白介素,IL-2);干扰素α;干扰素α-2b;干扰素α-n3;聚乙二醇化干扰素α;干扰素γ;羟基脲;吗替麦考酚酯(MPA)及其酯衍生物吗替麦考酚酯(MMF);利巴韦林;rintatolimod,聚合物聚乙烯亚胺(PEI);gepon;rintatolimod;IL-12;WF-10;VGV-1;MOR-22;BMS-936559;CYT-107,白细胞介素-15/Fc融合蛋白,normferon,聚乙二醇干扰素α-2a,聚乙二醇干扰素α-2b,重组白细胞介素-15,RPI-MN,GS-9620和IR-103。

[0236] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0237] PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯、alpelisib、buparlisib、CAI乳清酸盐、

copanlisib、duvelisib、gedatolisib、奈拉替尼、panulisib、哌立福辛、pictilisib、pilaralisib、puquitinib甲磺酸盐、rigosertib、rigosertib钠、sonolisib、taselisib、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[0238] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白

[0239] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白质的实例包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bnABs(广泛中和HIV-1抗体)、BMS-936559、TMB-360以及靶向HIV gp120或gp41的那些、靶向HIV的抗体-招募分子、抗CD63单克隆抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、CCR5双特异性抗体、抗nef单结构域抗体、抗Rev抗体、骆驼科动物衍生的抗CD18抗体、骆驼科动物衍生的抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140靶向抗体、基于gp41的HIV治疗性抗体、人重组单克隆抗体(PGT-121)、伊巴利珠单抗、Immuglo、MB-66。

[0240] 以这种方式靶向HIV的那些抗体的实例包括巴维昔单抗、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010(伊匹单抗)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、MGD-014和VRC07。

[0241] 药代动力学增强剂

[0242] 药代动力学增强剂的实例包括可比司他和利托那韦。

[0243] 另外的治疗剂

[0244] 另外的治疗剂的实例包括在以下中公开的化合物:WO 2004/096286(吉利德科学公司)、WO 2006/015261(吉利德科学公司)、WO 2006/110157(吉利德科学公司)、WO 2012/003497(吉利德科学公司))、W O 2012/003498(吉利德科学公司)、WO 2012/145728(吉利德科学公司)、WO 2013/006738(吉利德科学公司)、WO 2013/159064(吉利德科学公司)、WO 2014/100323(吉利德科学公司)、US 2013/0165489(宾夕法尼亚大学)、US 2014/0221378(日本烟草公司)、US 2014/0221380(日本烟草公司)、WO 2009/062285(勃林格殷格翰公司)、WO 2010/130034(勃林格殷格翰公司)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US20140221356(吉利德科学公司)、US 20100143301(吉利德科学公司)以及WO 2013/091096(勃林格殷格翰公司)。

[0245] HIV疫苗

[0246] HIV疫苗的实例包括肽疫苗、重组亚单位蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、CD4衍生肽疫苗、疫苗组合、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、单体gp120 HIV-1亚型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分支(multiclade)DNA重组腺病毒-5(rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC含佐剂的疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、

MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001,以及病毒样颗粒疫苗如假病毒颗粒疫苗、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突状细胞疫苗、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐剂)、Ii-key/MHC II类表位杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分支Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、重组肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治疗性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗。

[0247] HIV组合疗法

[0248] 在一个具体实施方案中,将本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种选自以下的另外的治疗剂组合:ATRIPLA®(依法韦仑,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);COMPLERA®(EVIPLERA®;利匹韦林,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);STRIBILD®(埃替格韦,可比司他,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);TRUVADA®(替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨;TDF+FTC);DESCOVY®(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);ODEFSEY®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林);GENVOYA®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦);阿德福韦;阿德福韦酯;可比司他;恩曲他滨;替诺福韦;替诺福韦地索普西;替诺福韦地索普西富马酸盐;替诺福韦艾拉酚胺;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐;TRIUMEQ®(度鲁特韦,阿巴卡韦和拉米夫定);度鲁特韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉替拉韦;雷特格韦和拉米夫定;马拉韦罗;恩夫韦;ALUVIA®(KALETRA®;洛匹那韦和利托那韦);COMBIVIR®(齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM®(LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);利匹韦林;盐酸利匹韦林;硫酸阿扎那韦和可比司他;阿扎那韦和可比司他;地瑞那韦和可比司他;阿扎那韦;硫酸阿扎那韦;度鲁特韦;埃替拉韦;利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;达芦那韦;拉米夫定;prolastin;福沙那韦;福沙那韦钙依法韦仑;依曲韦林;奈非那韦;奈非那韦甲磺酸盐;干扰素;地达诺新;司他夫定;茚地那韦;茚地那韦硫酸盐;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平;沙奎那韦;沙奎那韦甲磺酸盐;阿地白介素;扎西他滨;替拉那韦;安普那韦;地拉夫定;甲磺酸地拉夫定;Radha-108(receptol);拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;依法韦仑,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;phosphazid;拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;和硫酸阿巴卡韦。

[0249] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种选自以下的另外的治疗剂组合:ATRIPLA®(依法韦仑,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);COMPLERA®(EVIPLERA®;利匹韦林,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);STRIBILD®(埃替

格韦,可比司他,替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨);TRUVADA®(替诺福韦地索普西富马酸盐和恩曲他滨;TDF+FTC);DESCOVY®(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);ODEFSEY®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林);GENVOYA®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,可比司他和埃替格韦);阿德福韦;阿德福韦酯;可比司他;恩曲他滨;替诺福韦;替诺福韦地索普西;替诺福韦地索普西富马酸盐;替诺福韦艾拉酚胺;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐;TRIUMEQ®(度鲁特韦,阿巴卡韦和拉米夫定);度鲁特韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉替拉韦;雷特格韦和拉米夫定;马拉韦罗;恩夫韦;ALUVIA®(KALETRA®;洛匹那韦和利托那韦);COMBIVIR®(齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM®(LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);利匹韦林;盐酸利匹韦林;硫酸阿扎那韦和可比司他;阿扎那韦和可比司他;地瑞那韦和可比司他;阿扎那韦;硫酸阿扎那韦;度鲁特韦;埃替拉韦;利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;达芦那韦;拉米夫定;prolastin;福沙那韦;福沙那韦钙依法韦仑;依曲韦林;奈非那韦;奈非那韦甲磺酸盐;干扰素;地达诺新;司他夫定;茚地那韦;茚地那韦硫酸盐;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平;沙奎那韦;沙奎那韦甲磺酸盐;阿地白介素;扎西他滨;替拉那韦;安普那韦;地拉夫定;甲磺酸地拉夫定;Radha-108(receptol);拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;依法韦仑,拉米夫定和替诺福韦地索普西富马酸盐;phosphazid;拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;硫酸阿巴卡韦;4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA);以及Bictegravir或其药学上可接受的盐。

[0250] 本领域技术人员应理解,上文列出的另外的治疗剂可包括在上文列出的一种以上的类别中。具体类别并不不是为了限制那些类中列出的那些化合物的功能。

[0251] 在一个具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或两种HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂组合。在一个具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV逆转录酶的非核苷抑制剂组合。在另一具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和抑制HIV蛋白酶的化合物组合。在另外的实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂的至少一种组合。在另一个实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与两种HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0252] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与一种或两种HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂组合。在一个具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV逆转录酶的非核苷抑制剂组合。在另一具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)

的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和抑制HIV蛋白酶的化合物组合。在另外的实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂的至少一种组合。在另一个实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与两种HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0253] 在一个具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0254] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、bictegravir(或其药学上可接受的盐)或4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)组合。

[0255] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与HIV整合酶抑制剂组合。

[0256] 在一个具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0257] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、bictegravir(或其药学上可接受的盐)或4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)组合。

[0258] 在一个具体实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或式(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

[0259] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

[0260] 在一个具体实施方案中,将本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一个具体实施方案中,式(Ia)或

(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合，其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一个具体实施方案中，式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合，其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一些实施方案中，式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与如上公开的第一种另外的治疗剂和第二另外的治疗剂同时施用。任选地，式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与如上公开的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂组合在单一剂型中以同时施用于个体。在其他实施方案中，顺序施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐，以及如上公开的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂。

[0261] 在一些实施方案中，将本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合，其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一个具体实施方案中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合，其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一个具体实施方案中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合，其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一些实施方案中，式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与如上公开的第一种另外的治疗剂和第二另外的治疗剂同时施用。任选地，式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与如上公开的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂组合在单一剂型中以同时施用于个体。在其他实施方案中，顺序施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐，以及如上公开的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂。

[0262] 在一些实施方案中，本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与bictegravir或其药学上可接受的盐组合。

[0263] 本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的任何化合物)可以以任何剂量(例如，1mg至1000mg的化合物)的式(Ia)或(Ib)的化合物与一种或多种另外的治疗剂组合。

[0264] 在一些实施方案中，本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的任何化合物)可以以任何剂量(例如，1mg至1000mg的化合物)的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物与一种或多种另外的治疗剂组合。

[0265] 在某些实施方案中，本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺，以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中，本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺，

以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)可以以任何剂量的所述化合物(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0266] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺,以及200mg恩曲他滨组合。本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)可以以任何剂量的所述化合物(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0267] 在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与200-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐与300mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。本文公开的化合物(例如,式(Ia)或(Ib)的化合物)可以以任何剂量的所述化合物(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0268] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与200-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与300mg替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸

盐或替诺福韦地索普西,以及200mg恩曲他滨组合。本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)可以以任何剂量的所述化合物(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0269] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐与20-80mg bictegravir或其药学上可接受的盐组合。本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)可以以任何剂量的所述化合物(例如,1mg至1000mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合被具体地和单独地列出一样。

[0270] 在一个实施方案中,提供了包含本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如一种、二种、三种、一或两种、或一至三种)另外的治疗剂的试剂盒。

[0271] 在一些实施方案中,提供了包含本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如一种、二种、三种、一或两种、或一至三种)另外的治疗剂的试剂盒。

[0272] 药物组合物

[0273] 本文公开的药物组合物包含本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂和任选的其他治疗剂。含有活性成分的药物组合物可以是适于所需的施用方法的任何形式。

[0274] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂和任选的其他治疗剂。含有活性成分的药物组合物可以是适于所需的施用方法的任何形式。

[0275] 含有本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐的药物组合物可以用常规载体(例如,非活性成分或赋形剂材料)制备,所述载体可以是按照惯例选择。片剂可含有赋形剂,赋形剂包括助流剂、填充剂、粘合剂等。含水组合物可以以无菌形式制备,并且当意欲通过口服施用以外的方式递送时,通常可以是等渗的。所有组合物可任选地含有赋形剂,例如Rowe et al,Handbook of Phar maceutical Excipients,5th edition,American Pharmacists Association,1986中所描述的那些赋形剂。赋形剂可包括抗坏血酸和其它抗氧化剂,螯合剂如EDTA,碳水化合物如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。

[0276] 在一些实施方案中,含有本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐的药物组合物可以用常规载体(例如,非活性成分或赋形剂材料)制备,所述载体可以是按照惯例选择。片剂可含有赋形剂,赋形剂包括助流剂、填充剂、粘合剂等。含水组合物可以以无菌形式制备,并且当意欲通过口服施用以外的方式递送时,通常可以是等渗的。所有组合物可任选地含有赋形剂,例如Rowe et al,Handbook of Pharmaceutical Excipients,5th edition,American Pharmacists Association,1986中所描述的那些赋形剂。例如,赋形剂可包括抗坏血酸和其它抗氧化剂,螯合剂如EDTA,碳水化合物如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。

[0277] 虽然活性成分可以单独施用,但优选将活性成分以药物组合物的形式呈现。兽医

用和人用的组合物至少包含式(Ia)或(Ib)的化合物,以及一种或多种可接受的载体和任选的其它治疗性成分。在一个实施方案中,药物组合物包含式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的一种或多种(例如,一种、二种、三种或四种、或一种或两种、或一种至三种、或一种至四种)如上文所定义的另外的治疗剂。在一个实施方案中,药物组合物包含式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,药学上可接受的赋形剂和一种其他治疗性成分。从与组合物的其他成分相容且对其接受者生理上无害的意义上说,载体是"可接受的。"

[0278] 在一些实施方案中,虽然活性成分可以单独施用,但优选将活性成分以药物组合物的形式存在。兽医用和人用的组合物至少包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物,以及一种或多种可接受的载体和任选的其它治疗性成分。在一些实施方案中,药物组合物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的一种或多种(例如,一种、二种、三种或四种、或一种或两种、或一种至三种、或一种至四种)如上文所定义的另外的治疗剂。在一些实施方案中,药物组合物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,药学上可接受的赋形剂和一种其他治疗性成分。从与组合物的其他成分相容且对其接受者生理上无害的意义上说,载体是"可接受的。"

[0279] 组合物包括适用于各种给药途径的组合物。组合物可以方便地以单位剂型的形式存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。此类方法包括使活性成分(例如式(Ia)或(Ib)的化合物或其药用盐)与一种或多种非活性成分(例如载体,药用赋形剂等)结合的步骤。组合物可以通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起,然后(如果必要的话)使产品成形来制备。技术和制剂通常可在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition,Lippincott Wiliams and Wilkins,Philadelphia,Pa.,2006中找到。

[0280] 在一些实施方案中,组合物包括适用于各种给药途径的组合物。组合物可以方便地以单位剂型的形式存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。此类方法包括使活性成分(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐)与一种或多种非活性成分(例如载体,药用赋形剂等)结合的步骤。组合物可以通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起,然后(如果必要的话)使产品成形来制备。技术和制剂通常可在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition,Lippincott Wiliams and Wilkins,Philadelphia,Pa.,2006中找到。

[0281] 适于口服施用的本文所述的组合物可以作为离散单元(单位剂型)存在,包括但不限于胶囊、扁囊剂或片剂,每个含有预定量的活性成分。

[0282] 例如,当用于口服使用时,可以制备片剂、锭剂(troches)、糖锭剂(lozenges)、水性或油性悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。意欲口服使用的组合物可以根据本领域已知的制备药物组合物的任何方法制备,并且这种组合物可以含有一种或多种试剂以提供可口的制剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。含有与适于制备片剂的的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂如碳酸钙或碳酸钠,乳糖,乳糖一水合物,交联羧甲基纤维素钠,聚维酮,磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,如纤维素,微

晶纤维素,淀粉,明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知技术(包括微囊化)进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并由此在较长时间内提供持续作用。例如,可以使用延时材料,例如单独的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或它们与蜡一起使用。

[0283] 在一些实施方案中,本文公开了口服剂型(例如片剂),其可以由热熔挤出或喷雾干燥分散(SDD)技术制备。

[0284] 在一些实施方案中,本文公开了填充有粉末、珠粒或颗粒的硬胶囊,所述粉末、珠粒或颗粒含有与适于制造硬胶囊或软胶囊的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂如碳酸钙或碳酸钠,乳糖,乳糖一水合物,交联羧甲基纤维素钠,聚维酮,磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂如纤维素,微晶纤维素,淀粉,明胶或阿拉伯胶;和润滑剂如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石粉。

[0285] 在一些实施方案中,本文公开了填充有液体或半固体混合物的硬胶囊或软胶囊,所述液体或半固体混合物含有与适于制造硬胶囊或软胶囊的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是,例如,增溶油如玉米油(maize oil),芝麻油或玉米油(corn oil);中链甘油三酯和相关酯如衍生的棕榈仁油或椰子油;自乳化脂质体系(SEDDS或SMEDDS)如辛酸甘油三酯或丙二醇单辛酸酯;粘度调节剂如十六醇,甾醇,硬脂酸甘油酯;和增溶剂和表面活性剂,如聚乙二醇,丙二醇,甘油,乙醇,聚乙氧基化蓖麻油,泊洛沙姆或聚山梨醇酯。

[0286] 本发明的药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可根据已知技术使用本文已提及的那些合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液或制备成冻干粉末。其中可以使用的可接受的载体和溶剂为水,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌固定油通常可用作溶剂或悬浮介质。为了此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸同样可用于制备注射剂。

[0287] 在一些实施方案中,本文公开的无菌可注射制剂还可以是无菌可注射溶液或悬浮液,其由在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如在1,3-丁二醇烷中的溶液)中经重构的冻干粉末制备。其中,可以使用的可接受的载体和溶剂为水,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌固定油通常可用作溶剂或悬浮介质。为了此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸同样可用于制备注射剂。

[0288] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和以及使制剂与目的接受者的血液等渗的溶质;水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。在某些实施方案中,悬浮液是微悬浮液。在某些实施方案中,悬浮液是纳米悬浮液。

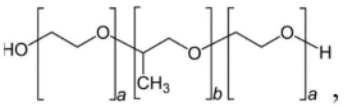
[0289] 在一些实施方案中,适于肠胃外施用(例如,肌内(IM)和皮下(SC)施用)的制剂将包含一种或多种赋形剂。赋形剂应与制剂的其他成分相容并且对其接受者在生理上无害。合适的赋形剂的实例是肠胃外制剂领域的技术人员所熟知的,并且可以在例如Handbook of Pharmaceutical Excipients(eds.Rowe,Sheskey&Quinn),6th edition,2009中找到。

[0290] 肠胃外制剂(例如,SC或IM制剂)中增溶赋形剂的实例包括但不限于聚山梨醇酯

(例如聚山梨醇酯20或80)和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)。在一些实施方案中,本文公开了肠胃外施用(例如,SC或IM制剂),其包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐,以及泊洛沙姆,特别是泊洛沙姆338。在一些实施方案中,在本文公开的肠胃外施用中的泊洛沙姆(例如泊洛沙姆388)的量小于约5%,例如小于约3%,约2%,约1%或约0.5%。

[0291] 肠胃外制剂(例如,SC或IM制剂)中增溶赋形剂的实例包括但不限于聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或80),泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)。在一些实施方案中,本文公开了肠胃外施用(例如SC或IM制剂),其包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐,以及泊洛沙姆。

[0292] 在某些实施方案中,赋形剂包括N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基亚砜、聚乙二醇和/或四甘醇/四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)。

[0293] 通常,泊洛沙姆是合成的非离子型三嵌段线性共聚物,其具有与两个亲水性聚环氧丙烷相邻的聚氧丙烯的中心疏水链(在某些情况下具有4:2:4的重量比)。因此,在某些实施方案中,本文公开的组合物包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐,以及由一个聚氧丙烯部分和两个亲水性聚环氧丙烷部分组成的嵌段共聚物。在某些实施方案中,聚氧丙烯部分与两个亲水性聚环氧丙烷部分的比例为4:2:4(亲水性聚环氧丙烷:聚氧丙烯:亲水性聚环氧丙烷)。泊洛沙姆通常被理解为具有以下结构:,其中a和b是整数(例如a是2-130,b是15-67)。例如,认为泊洛沙姆188的分子量范围为约7680至约9510道尔顿(其中a为约80,b为约27)。International Journal of PharmTech Research,Vol.1,No.2,pp 299-303,April-June 2009。在一些情况下,泊洛沙姆188的平均分子量为约8400道尔顿。类似地,泊洛沙姆338的分子量范围为约12700至约17400Da(其中a为约141,b为约44)。

[0294] 肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)中的赋形剂的实例还可包括聚乙二醇。通常,聚乙二醇(PEG)是具有通式H-(O-CH_2-CH_2)$_n$-OH的聚醚。在某些实施方案中,PEG可以被烷基"封端。"在那些实施方案中,经封端的PEG具有式烷基-(O-CH_2-CH_2)$_n$-O-烷基(例如CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_n$-OCH_3)。本发明的药物组合物可包括平均分子量为约100至约1000的PEG。在一些实施方案中,药物组合物中的PEG的平均分子量为约100至约800。在一些实施方案中,药物组合物中的PEG的平均分子量为约200至约600。在一些实施方案中,药物组合物中的PEG的平均分子量为约400。在一些实施方案中,药物组合物中的PEG的平均分子量为约300。在一些实施方案中,药物组合物中的PEG的平均分子量为约200。在药物组合物的一些实施方案中,可以组合不同分子量的PEG以获得所需的一种或多种性质(例如粘度)。PEG的具体实例包括但不限于PEG 100、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 500、PEG 600等。例如,PEG 100是指平均分子量为约100的聚乙二醇。

[0295] 在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是水性悬浮液。在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐,以及盐水的水性悬浮液。在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐、盐水和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)的水性悬浮液。

[0296] 在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是水性悬浮液。在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐,以及盐水的水性悬浮液。在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐、盐水和悬浮剂的水性悬浮液。在一些实施方案中,本文公开的肠胃外制剂(例如SC或IM制剂)是包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐、盐水和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)的水性悬浮液。

[0297] 在一些实施方案中,提供了包含在泊洛沙姆和盐水中的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐的悬浮液。在一些实施方案中,泊洛沙姆在盐水中的浓度为约0.1至约20%。在一些实施方案中,泊洛沙姆在盐水中的浓度为约0.1至约10%。在一些实施方案中,泊洛沙姆在盐水中的浓度为约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或约10%。在某些实施方案中,泊洛沙姆在盐水中的浓度为约2%。在某些实施方案中,泊洛沙姆是泊洛沙姆188。在某些实施方案中,化合物是式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物是式(Ib)的化合物。在某些实施方案中,化合物是式(Ib)的化合物的钠盐。

[0298] 在一些实施方案中,提供了包含在泊洛沙姆和甘露醇中的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐的悬浮液。在一些实施方案中,泊洛沙姆在甘露醇中的浓度为约0.1至约20%。在一些实施方案中,泊洛沙姆在甘露醇中的浓度为约0.1至约10%。在一些实施方案中,泊洛沙姆在甘露醇中的浓度为约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或约10%。在某些实施方案中,泊洛沙姆在甘露醇中的浓度为约2%。在某些实施方案中,泊洛沙姆是泊洛沙姆188。在某些实施方案中,化合物是式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物是式(Ib)的化合物。在某些实施方案中,化合物是式(Ib)的化合物的钠盐。

[0299] 在某些实施方案中,组合物作为固体剂型公开,包括固体可注射剂型,例如固体储库(depot)形式。

[0300] 在某些实施方案中,活性成分(例如式Ib的化合物)以游离酸的形式存在。在某些实施方案中,活性成分(例如式Ib的化合物)以钠盐的形式存在。

[0301] 在某些实施方案中,本文公开的药物组合物是肠胃外制剂。在某些实施方案中,将该制剂皮下施用于有需要的个体。在某些实施方案中,将该制剂肌内施用于有需要的个体。

[0302] 在某些实施方案中,肠胃外制剂包含N-甲基-2-吡咯烷酮。在某些实施方案中,肠胃外制剂基本上由N-甲基-2-吡咯烷酮组成。在某些实施方案中,肠胃外制剂包含二甲基亚砜。

[0303] 在某些实施方案中,肠胃外制剂包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药用盐,以及水。在某些实施方案中,肠胃外制剂包含式(Ib)的化合物或其药用盐,以及水。在某些实施方案中,肠胃外制剂还包含醇。在某些实施方案中,醇是乙醇。在某些实施方案中,肠胃外制剂还包含聚乙二醇。在某些实施方案中,聚乙二醇的平均分子量为约200g/mol(聚乙二醇200)。在某些实施方案中,肠胃外制剂还包含无机碱。在某些实施方案中,无机碱是氢氧化钠。在某些实施方案中,无机碱是乙醇钠。在某些实施方案中,制剂包含约0.1摩尔当量至约1.5摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。在某些实施方案中,制剂包含约

0.5摩尔当量至约1.5摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。在某些实施方案中,制剂包含约1.0摩尔当量至约1.2摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。在某些实施方案中,制剂包含约1.2摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。

[0304] 在某些实施方案中,肠胃外制剂基本上由式(Ib)的化合物或其药用盐、水、乙醇和聚乙二醇200组成。

[0305] 在某些实施方案中,肠胃外制剂基本上由式(Ib)的化合物或其药用盐、水、乙醇、聚乙二醇200(平均分子量为200g/mol的聚乙二醇)和氢氧化钠组成。在某些实施方案中,肠胃外制剂基本上由式(Ib)的化合物或其药用盐、水、乙醇、聚乙二醇200和NaOEt组成。在某些实施方案中,制剂包含约0.1摩尔当量至约1.5摩尔当量的NaOH或NaOEt。在某些实施方案中,所述制剂包含约0.5摩尔当量至约1.5摩尔当量的NaOH或NaOEt。在某些实施方案中,所述制剂包含约1.0摩尔当量至约1.2摩尔当量的NaOH或NaOEt。在某些实施方案中,所述制剂包含约1.2摩尔当量的NaOH或NaOEt。

[0306] 在某些实施方案中,肠胃外制剂是溶液制剂,其包含乙醇、水和聚乙二醇的混合物。在某些实施方案中,肠胃外制剂是包含乙醇、水和PEG 200的混合物的溶液制剂。在某些实施方案中,溶液制剂包含约5%-20%的乙醇、约5%至20%的水和约60%至90%的PEG200。在某些实施方案中,溶液制剂包含约10%-15%的乙醇、约10%至15%的水和约70%至80%的PEG 200。在某些实施方案中,溶液制剂包含约10%的乙醇、约12%的水和约78%的PEG 200。在某些实施方案中,溶液制剂还包含无机碱。在某些实施方案中,溶液制剂还包含氢氧化钠或乙醇钠。在某些实施方案中,溶液制剂还包含氢氧化钠。在某些实施方案中,制剂包含约0.1摩尔当量至约1.5摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。在某些实施方案中,所述制剂包含约0.5摩尔当量至约1.5摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。在某些实施方案中,所述制剂包含约1.0摩尔当量至约1.2摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。在某些实施方案中,所述制剂包含约1.2摩尔当量的无机碱(例如NaOH或NaOEt)。

[0307] 在一些实施方案中,提供了溶液制剂,其含有在约10%乙醇、约12%水和约77%PEG中的200mg/mL的式Ib以及约0.1至约1.5当量的NaOH。

[0308] 在某些实施方案中,提供了包含至少一种赋形剂的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物的口服制剂。赋形剂可包括乙醇、中链甘油三酯(例如MIGLYOL 810、MIGLYOL 821、MIGLYOL 840等),维生素E TPGS、甘油和/或药学上可接受的油(例如芝麻油,蓖麻油,红花油,植物油,大豆油等)。本文公开的口服制剂可包括一种或多种合适的赋形剂的任意组合。一起服用的赋形剂可以以>65%口服制剂总重量、>70%口服制剂总重量、>80%口服制剂总重量、>90%口服制剂总重量、>95%口服制剂总重量的量存在。

[0309] 在一些实施方案中,提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物的口服制剂。在某些实施方案中,口服制剂包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物,约5%至约20%的乙醇,约10%至约30%的维生素E TPGS和约50%至约85%的MIGLYOL 812。在一些实施方案中,口服制剂包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物,约8%至约15%的乙醇,约15%至约25%的维生素E TPGS,和约60%至约77%的MIGLYOL 812。在某些实施方案中,口服制剂包含在约10%的乙醇,约20%的维生素E TPGS和约70%的MIGLYOL 812中的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物。在某些实施方案中,口服制剂以硬明胶胶囊的形式制备。

[0310] 可以与非活性成分组合以生成剂型的活性成分的量可以根据需要治疗个体和具体的施用方式而变化。例如,在一些实施方案中,用于人口服施用的剂型可含有约1至1000mg活性物质,所述活性物质与适当且方便的量的载体物质(例如非活性成分或赋形剂材料)一起配制。在某些实施方案中,载体材料为总组合物的约5至约95%(重量:重量)。

[0311] 应当理解,除了上面具体提到的成分之外,这些实施方案的组合物可以包含本领域中常规的、与所讨论的组合物的类型相关的其他试剂,例如适合口服给药的那些可以包括调味剂。

[0312] 在某些实施方案中,在一个变化形式中包含本文公开的活性成分(例如,式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐)的组合物不含有影响所述活性成分的代谢速率的试剂。因此,应理解,在某些实施方案中的包含式(Ia)或(Ib)的化合物的组合物不包含会影响(例如减缓,阻碍或延迟)式(Ia)或(Ib)的化合物或与式(Ia)或(Ib)的化合物单独、顺序或同时施用的任何其他活性成分的代谢的试剂。还应理解,在某些实施方案中的本文详述的任何方法,试剂盒,制品等均不包含会影响(例如,减缓,阻碍或延迟)式(Ia)或(Ib)的化合物或与式(Ia)或(Ib)的化合物单独、顺序或同时施用的任何其他活性成分的代谢的试剂。

[0313] 在一些实施方案中,在一个变化形式中包含本文公开的活性成分(例如,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)的组合物不含有影响所述活性成分的代谢速率的试剂。因此,应理解,在某些实施方案中的包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物的组合物不包含会影响(例如减缓,阻碍或延迟)式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或与式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物单独、顺序或同时施用的任何其他活性成分的代谢的试剂。还应理解,在某些实施方案中的本文详述的任何方法,试剂盒,制品等均不包含会影响(例如,减缓,阻碍或延迟)式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或与式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物单独、顺序或同时施用的任何其他活性成分的代谢的试剂。

[0314] 使用方法

[0315] 在某些实施方案中,公开了治疗或预防个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0316] 在一些实施方案中,公开了用于治疗或预防个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0317] 在某些实施方案中,公开了用于在个体(例如人)中抑制HIV病毒复制、治疗AIDS或延迟AIDS发作的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0318] 在一些实施方案中,公开了用于在个体(例如人)中抑制HIV病毒复制、治疗AIDS或延迟AIDS发作的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0319] 在某些实施方案中,公开了用于预防个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,个体有感染HIV病毒的风险,例如具有一种或多种已知与感染HIV病毒相关的风险因子的个体。

[0320] 在一些实施方案中,公开了用于预防个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用治疗有效量的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受

的盐。在某些实施方案中,个体有感染HIV病毒的风险,例如具有一种或多种已知与感染HIV病毒相关的风险因子的个体。

[0321] 在某些实施方案中,公开了用于治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0322] 在一些实施方案中,公开了用于治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0323] 在某些实施方案中,公开了用于治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)选自以下的另外的治疗剂:抑制HIV蛋白酶的化合物,HIV逆转录酶的非核苷抑制剂,HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂,HIV逆转录酶的核苷抑制剂,HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂,药代动力学增强剂、用于治疗HIV的其他药物及它们的组合。在某些实施方案中,公开了治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的式(Ia)或(Ib)的化合物或药学上可接受的其盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)选自以下的另外的治疗剂:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0324] 在一些实施方案中,公开了用于治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)选自以下的另外的治疗剂:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂、用于治疗HIV的其他药物及它们的组合。在某些实施方案中,公开了治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述包括向有需要的个体组合施用治疗有效量的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或药学上可接受的其

盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)选自以下的另外的治疗剂:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和"抗体样"治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。在某些实施方案中,公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于HIV感染的医学疗法(例如HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)的复制或AIDS或延迟个体(例如人类)中AIDS的发作)。

[0325] 在一些实施方案中,公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于HIV感染的医学疗法(例如HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)的复制或AIDS或延迟个体(例如人类)中AIDS的发作)。

[0326] 在某些实施方案中,公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在个体(例如人类)中治疗HIV感染或HIV病毒的复制或AIDS或延迟AIDS的发作的药物。一个实施方案涉及式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于预防性或治疗性治疗HIV感染或AIDS或用于治疗性治疗或延迟AIDS的发作。

[0327] 在一些实施方案中,公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在个体(例如人类)中治疗HIV感染或HIV病毒的复制或AIDS或延迟AIDS的发作的药物。一个实施方案涉及式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于预防性或治疗性治疗HIV感染或AIDS或用于治疗性治疗或延迟AIDS的发作。

[0328] 在某些实施方案中,公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于个体(例如人类)中的HIV感染的药物中的用途。在某些实施方案中,公开了式(Ia)或(Ib)任一种化合物或其药学上可接受的盐用于预防性或治疗性治疗HIV感染。

[0329] 在一些实施方案中,公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于个体(例如人类)中的HIV感染的药物中的用途。在某些实施方案中,公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的任一种化合物或其药学上可接受的盐用于预防性或治疗性治疗HIV感染。

[0330] 在某些实施方案中,在使用方法中,所述施用是针对需要治疗的个体(例如人类)。在某些实施方案中,在使用方法中,所述施用是针对有患上AIDS风险的个体(例如人类)。

[0331] 本文公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗。在一个实施方案中,式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗个体(例如人类)中的HIV感染或HIV病毒的复制或AIDS或延迟AIDS的发作的方法中。

[0332] 在一些实施方案中,本文公开了式(Ia)、(Ib),(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗。在一些实施方案中,式(Ia)、(Ib),(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗个体(例如人类)中的HIV感染或HIV病毒的复制或AIDS或延迟AIDS的发作的方法中。

[0333] 本文还公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法中。在某些实施方案中,提供了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗有需要个体中的HIV感染的方法中。在某些实施方案中,有需要个体是已经感染HIV的人。在某些实施方案中,有需要的个体是已感染HIV但未患上AIDS的人。在某些实施方案中,有需要的个体是有患上AIDS风险的个体。在某些实施方案中,有需要的个体是已经感染HIV并且已经患上AIDS的人。

[0334] 在一些实施方案中,本文公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法中。在某些实施方案中,提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗有需要个体中的HIV感染的方法中。在某些实施方案中,有需要个体是已经感染HIV的人。在某些实施方案中,有需要的个体是已感染HIV但未患上AIDS的人。在某些实施方案中,有需要的个体是有患上AIDS风险的个体。在某些实施方案中,有需要的个体是已经感染HIV并且已经患上AIDS的人。

[0335] 在一个实施方案中,提供了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)如本文所述的另外的治疗剂组合用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法中。在一个实施方案中,所述另外的治疗剂选自用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。在一个实施方案中,所述另外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸

抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂、用于治疗HIV的其他药物以及它们的组合。

[0336] 在一些实施方案中,提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种;或一种或两种;或一种至三种;或一种至四种)如本文所述的另外的治疗剂组合用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法中。在一个实施方案中,所述另外的治疗剂选自用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和"抗体样"治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。在一个实施方案中,所述另外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂、用于治疗HIV的其他药物以及它们的组合。

[0337] 在一个实施方案中,提供了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂组合用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法中,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一个具体实施方案中,提供了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂组合用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。

[0338] 在一些实施方案中,提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂组合用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法中,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。在一个具体实施方案中,提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂和第二种另外的治疗剂组合用于治疗或预防有需要的个体中的HIV感染的方法,其中所述第二种另外的治疗剂是恩曲他滨。

[0339] 在一个具体实施方案中,提供了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐用于在个体暴露于病毒时防止HIV感染和/或防止病毒建立永久性感染和/或预防该疾病的症状的出现和/或预防病毒在血液中达到可检测的水平,例如用于暴露前预防(PrEP)或暴露后预防(PEP)。因此,在某些实施方案中,提供了降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法。例如,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括组合施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方案中,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用包含治疗有效量的式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0340] 在一些实施方案中,提供了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐用于在个体暴露于病毒时防止HIV感染和/或防止病毒建立永久性感染和/或预防该疾病的症状的出现和/或防止病毒在血液中达到可检测的水平,例如用于暴露前预防(PrEP)或暴露后预防(PEP)。因此,在某些实施方案中,提供了降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法。例如,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方案中,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括施用包含治疗有效量的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0341] 在某些实施方案中,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险方法包括施用式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,并与更安全的性行为相结合。在某些实施方案中,降低感染HIV(例如HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括向有感染HIV风险的个体给药。感染HIV风险高的个体的实例包括但不限于有性传播HIV风险的个体。

[0342] 在一些实施方案中,降低感染HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)风险方法包括施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,并与更安全的性行为相结合。在某些实施方案中,降低感染HIV(例如HIV-1和/或HIV-2)风险的方法包括向有感染HIV风险的个体给药。感染HIV风险高的个体的实例包括但不限于有性传播HIV风险的个体。

[0343] 在某些实施方案中,感染HIV的风险的降低为至少约40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在某些实施方案中,感染HIV的风险的降低为至少约75%。在某些实施方案中,感染HIV的风险的降低为约80%、85%或90%。

[0344] 在另一个实施方案中,公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人类中的HIV感染的药物中的用途,所述人类患有或有风险患上HIV感染。

[0345] 在一些实施方案中,公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人类中的HIV感染的药物中的用途,所述人类患有或有风险患上HIV感染。

[0346] 本文还公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗性治疗或延迟AIDS的发作。

[0347] 在一些实施方案中,本文公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗性治疗或延迟AIDS的发作。

[0348] 本文还公开了式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性治疗或治疗性治疗HIV感染。

[0349] 在一些实施方案中,本文公开了式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性治疗或治疗性治疗HIV感染。

[0350] 在某些实施方案中,式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐可用作研究工具(例如,用于研究个体中或体外HIV逆转录酶的抑制)。

[0351] 在一些实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐可用作研究工具(例如,用于研究个体中或体外HIV逆转录酶的抑制)。

[0352] 施用途径

[0353] 式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐(在本文中也称为活性成分)可以通过适于待治疗的病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可以根据例如接受者的状况而变化。在某些实施方案中,所公开的化合物可以肠胃外给药。在某些实施方案中,所公开的化合物可以静脉内,皮下或肌内给药。在某些实施方案中,所公开的化合物是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0354] 在一些实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐(在本文中也称为活性成分)可以通过适于待治疗的病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可以根据例如接受者的状况而变化。在某些实施方案中,所公开的化合物可以肠胃外给药。在某些实施方案中,所公开的化合物可以静脉内、皮下或肌内给药。在某些实施方案中,所公开的化合物是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0355] 在一些实施方案中,可以使用适于施用所述化合物的注射器施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,注射器是一次性的。在一些实施方案中,注射器是可重复使用的。在一些实施方案中,注射器预先填充有式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0356] 在一些实施方案中,可以使用含有注射器的自动注射器施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,注射器是一次性的。在一些实施方案中,注射器是可重复使用的。在一些实施方案中,注射器预先填充有式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0357] 给药方案

[0358] 可以根据有效的给药方案将化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐)施用于个体一段所需的时间或持续施用,例如至少约1天、至少约1周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约6个月、或至少约12个月或更长的时间。在一种变化形式中,化合物以每日一次的方案或间歇的方案施用。在一个变化形式中,化合物以每月一次的方案施用。在一个变化形式中,化合物每两个月施用一次。在一个变化形式中,化合物每三个月施用一次。在一个变化形式中,化合物每四个月施用一次。在一个

变化形式中,化合物每五个月施用一次。在一个变化形式中,化合物每6个月施用一次。

[0359] 在一些实施方案中,可以根据有效的给药方案将化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)施用于个体一段所需的时间或持续施用,例如至少约1天、至少约1周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约6个月、或至少约12个月或更长的时间。在一些实施方案中,化合物以每日一次的方案或间歇的方案施用。在一些实施方案中,化合物以每月一次的方案施用。在一些实施方案中,化合物每两个月施用一次。在一些实施方案中,化合物每三个月施用一次。在一些实施方案中,化合物每四个月施用一次。在一些实施方案中,化合物每五个月施用一次。在一些实施方案中,化合物每6个月施用一次。

[0360] 在一些实施方案中,可以将化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)施用于个体至少约1个月、至少约4个月、或至少约6个月。在一些实施方案中,可以将化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)皮下施用于个体至少约1个月。在一些实施方案中,可以将化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)皮下或肌内施用于个体至少约4个月、或至少约6个月。在一些实施方案中,可以将化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)皮下施用于个体至少约1个月。在一些实施方案中,可以将化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐)皮下或肌内施用于个体,至少约每3个月一次。

[0361] 基于给药医师的判断,可以在治疗过程中调整式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐的剂量或给药频率。

[0362] 在一些实施方案中,基于给药医师的判断,可以在治疗过程中调整式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的剂量或给药频率。

[0363] 可以将化合物以有效量施用于个体(例如人类)。在某些实施方案中,化合物每天施用一次。

[0364] 在一些实施方案中,可以将化合物以治疗有效量施用于个体(例如人类)。在一些实施方案中,化合物每天施用一次。在一些实施方案中,化合物每月施用一次。在一些实施方案中,化合物每三个月施用一次。在一些实施方案中,化合物每四个月施用一次。在一些实施方案中,化合物每六个月施用一次。

[0365] 本文公开的化合物(例如式(Ia)或(Ib)的化合物)或其药学上可接受的盐可以以有效的剂量施用。例如,所述剂量可以是1mg至1000mg化合物。在某些实施方案中,所述剂量为约10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、100、105、110、120、130、140或150mg化合物。在某些实施方案中,所述剂量为约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg。

[0366] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物)或其药学上可接受的盐可以以有效的剂量施用。例如,所述剂量可以是1mg至1000mg化合物。在某些实施方案中,所述剂量为约1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、100、105、110、120、130、140或150mg化合物。在某些实施方案中,所述剂量为约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg。

[0367] 在一些实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受

的盐以每日一次的剂量施用。在一些实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐以约1mg的每日一次的剂量施用。

[0368] 在一些实施方案中,每月一次施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,以约100mg的剂量每月一次施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0369] 在一些实施方案中,每6个月一次施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,以约600mg的剂量每6个月一次施用式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0370] 试剂盒和制品

[0371] 本发明涉及包含式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒可包含一种或多种如上文所述的另外的治疗剂。所述试剂盒可以进一步包含使用说明书,例如用于抑制HIV逆转录酶,例如用于治疗HIV感染或AIDS或作为研究工具。尽管含有说明书的电子存储介质(例如磁盘或光盘)也是可接受的,但是使用说明书通常是书面说明。

[0372] 在一些实施方案中,本发明涉及包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒可包含一种或多种如上文所述的另外的治疗剂。所述试剂盒可以进一步包括使用说明书,例如用于抑制HIV逆转录酶,例如用于治疗HIV感染或AIDS或作为研究工具。尽管包含说明书的电子存储介质(例如磁盘或光盘)也是可接受的,但是使用说明书通常是书面说明。

[0373] 本发明还涉及包含一个或多个容器的药用试剂盒,所述容器包含式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐。任选地与该容器相连的可以是政府机关所规定的形式的通知,其规定了药物的制造、使用或规格,该通知反映了由机关授权制造、使用或用于给人施用的规格。每种组分(如果有多于一种组分)可以包装在单独的容器中,或者在交叉反应性和保质期允许的情况下,可以将一些组分合并在一个容器中。试剂盒可以是单位剂型、散装包(例如多剂量包装)或亚单位剂量。试剂盒还可以包括多个单位剂量的化合物和使用说明,并且包装的量足以在药房(例如,医院药房和配药房)中储存和使用。

[0374] 在一些实施方案中,本发明还涉及包含一个或多个容器的药用试剂盒,所述容器包含式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)或其药学上可接受的盐。任选地与该容器相连的可以是政府机关所规定的形式的通知,其规定了药物的制造、使用或规格,该通知反映了由机关授权制造、使用或用于给人施用的规格。每种组分(如果有多于一种组分)可以包装在单独的容器中,或者在交叉反应性和保质期允许的情况下,可以将一些组分合并在一个容器中。试剂盒可以是单位剂型、散装包(例如多剂量包装)或亚单位剂量。试剂盒还可以包括多个单位剂量的化合物和使用说明,并且包装的量足以在药房(例如,医院药房和配药房)中储存和使用。

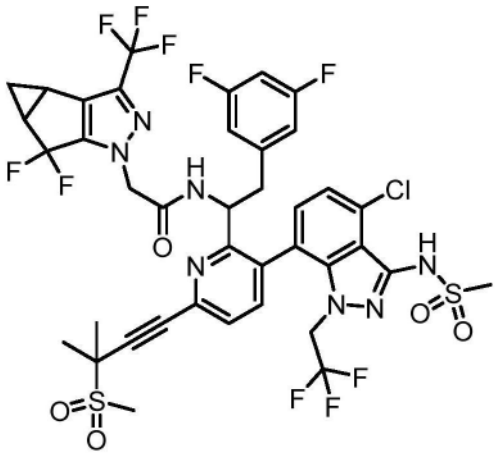
[0375] 还公开了包含单位剂量的式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐的制品,其在合适的包装中以用于本文所述的方法。合适的包装在本领域中是已知的,包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、软质包装等。制品可以进一步灭菌和/或密封。

[0376] 在一些实施方案中,本文公开了包含单位剂量的式(Ia)、(Ib)、(IIa)和/或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的制品,其在合适的包装中以用于本文所述的方法。合适

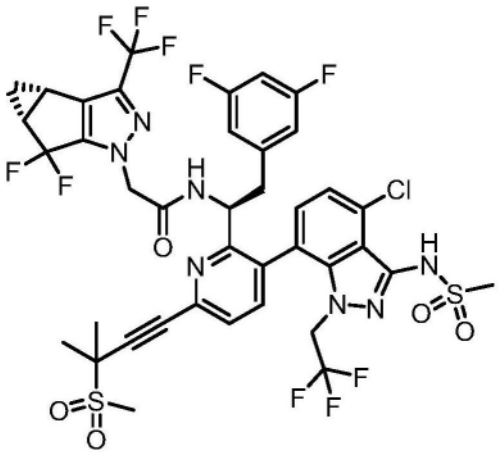
的包装在本领域中是已知的,包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、软质包装等。制品可以进一步灭菌和/或密封。

[0377] 命名法

[0378] 使用ChemBioDraw Ultra 11生成的本发明式(Ia)和(Ib)的化合物的名称。

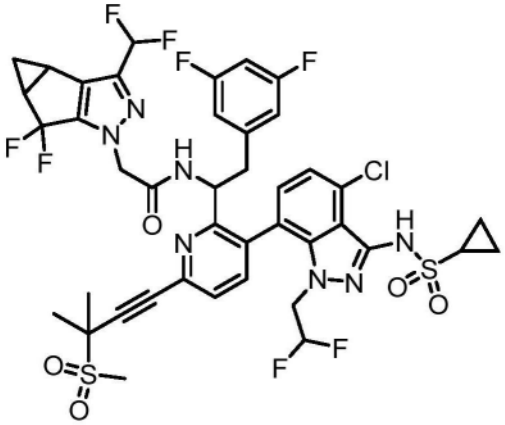
[0379] 

[0380] 为N-(1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺。

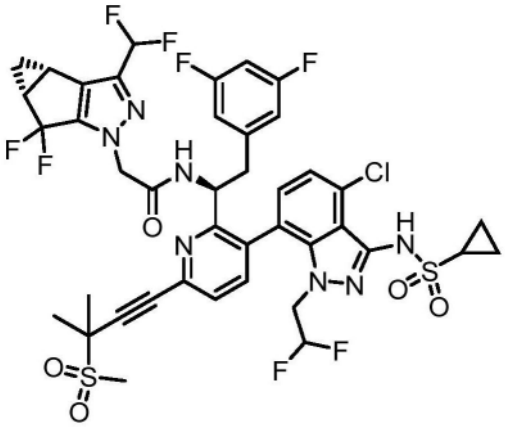
[0381] 

[0382] 为N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺。

[0383] 使用ChemBioDraw Ultra 14生成的本发明式(IIa)和(IIb)的化合物的名称。

[0384] 

[0385] 为N-(1-(3-(4-氯-3-(环丙烷磺酰胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺。

[0386] 

[0387] 为N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(环丙烷磺酰胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺。

[0388] 式(Ia)、(Ib)、(IIa)和(IIb)化合物的合成

[0389] 本发明还涉及可用于制备主题化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[0390] 除非另有说明,否则通常根据本领域熟知的常规方法并且如在本说明书通篇引用和讨论的各种一般参考文献和更具体的参考文献中所描述的那样实施本发明的方法和技术。参见,例如,Loudon,Organic Che mistry,5th edition,New York:Oxford University Press,2009;Smith,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Stru cture,7th edition,Wiley-Interscience,2013。

[0391] 在某些情况下,本文公开的方法包括形成本发明化合物的盐的步骤。

[0392] 在某些情况下,提供了可用于制备本发明式(Ia)或(Ib)的化合物的中间体。例如,那些中间体包括化合物1至23或它们的盐中的任何一种或它们的组合。在某些实施方案中,中间体选自化合物8a、12、14、19、20、21、22、23和/或23b,它们的组合或它们的盐。

[0393] 在一些实施方案中,提供了可用于制备本发明式(IIa)或(IIb)的化合物的中间体。例如,那些中间体包括化合物1、10、20和25-37或它们的盐中的任何一种或它们的组合。

在一些实施方案中,中间体选自化合物20、32、34、35、36和/或37,它们的组合或它们的盐。

[0394] 本文所述的化合物可通过本领域已知的任何方法纯化,包括色谱法,例如高效液相色谱(HPLC)、制备薄层色谱、快速柱色谱、超临界流体色谱(SFC)和离子交换色谱。可以使用任何合适的固定相,包括正相和反相以及离子树脂。最通常地,所公开的化合物通过硅胶和/或氧化铝色谱法纯化。参见,例如,Introduction to Modern Liquid Chromatography,2nd ed.,ed.L.R.Snyder and J.J.Kirkland,John Wiley and Sons,1979;以及Thin Layer Chromatography,E.Stahl(ed.),Springer-Verlag,New York,1969。

[0395] 在制备主题化合物的任何方法的过程中,可能有必要和/或期望保护任一种所关注的分子上的敏感性或反应性基团。这可以通过标准著作中描述的常规保护基团实现,例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis,"4th ed.,Wiley,New York 2006。可以在合适的后续阶段中使用本领域已知的方法除去保护基团。

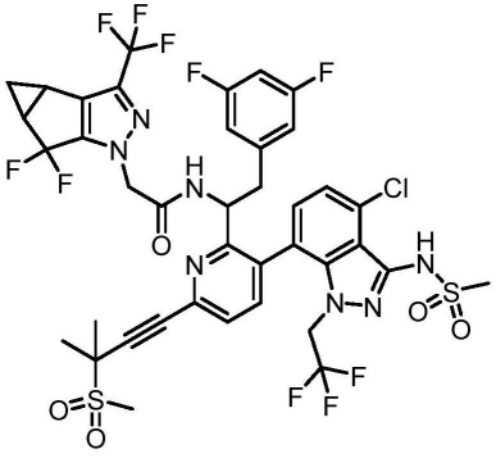
[0396] 现在将通过参考本文中用于一般制备的说明性合成方案和随后的具体实施例来描述可用于实施方案中的方法的示例性化学实体。本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的转变可以以与具体侧基的官能度相容的任何顺序进行。一般方案中描述的每个反应优选在约0℃至所使用的有机溶剂的回流温度下进行。

[0397] 本文公开的化合物可表现出由影响围绕单键的轴向旋转速率的空间位阻所引起的阻转异构现象。通过表征技术如NMR和HPLC,可以观察到所得的构象异构体各自为不同的实体。本文公开的化合物可以作为阻转异构体的混合物存在。然而,阻转异构体的检测取决于诸如温度、溶剂、纯化条件和光谱技术的时间标尺等因素。在室温下的相互转换率的半衰期为数分钟到数小时、数小时到数天、或数天到数年。在平衡状态下阻转异构体的比例可能是不一致的。取决于分离和表征的条件,本文提供的表征数据可能不代表平衡状态,所述条件可包括但不限于处理、使用的溶剂和温度。

[0398] 仅出于举例的目的,本发明包括但不限于如下的技术方案:

[0399] 技术方案1.式(Ia)的化合物:

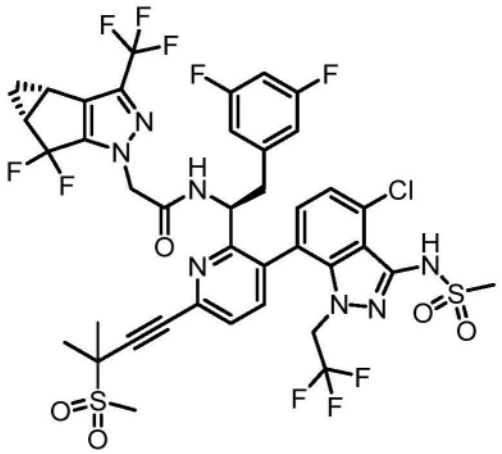
[0400]



(Ia)

[0401] 或其药学上可接受的盐。

[0402] 技术方案2.根据技术方案1所述的化合物,其是式(Ib)的化合物:



（Ib）

[0403] 或其药学上可接受的盐。

[0404] 技术方案3.一种药物组合物,其包含治疗有效量的如技术方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0405] 技术方案4.根据技术方案3所述的药物组合物,还包含一种、两种、三种或四种另外的治疗剂。

[0406] 技术方案5.根据技术方案4所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0407] 技术方案6.根据技术方案4所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或它们的任意组合。

[0408] 技术方案7.根据技术方案4-6所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:硫

酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0409] 技术方案8.根据技术方案4-7所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0410] 技术方案9.一种治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的技术方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0411] 技术方案10.根据技术方案9所述的方法,其中所述方法包括与一种、两种、三种或四种另外的治疗剂联合施用所述化合物或其药学上可接受的盐。

[0412] 技术方案11.根据技术方案10所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0413] 技术方案12.根据技术方案10或11所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或它们的任意组合。

[0414] 技术方案13.根据技术方案10-12所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0415] 技术方案14.根据技术方案10-13所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0416] 技术方案15.技术方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗的用途。

[0417] 技术方案16.技术方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法的用途,所述方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

[0418] 技术方案17.根据技术方案16所述的化合物的用途,其中所述方法包括施用一种、

两种、三种或四种另外的治疗剂。

[0419] 技术方案18.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述另外的治疗剂与式(Ia)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐同时施用。

[0420] 技术方案19.根据技术方案18所述的化合物的用途,其中式(Ia)或(Ib)的化合物与所述另外的治疗剂组合在单一剂型中同时施用。

[0421] 技术方案20.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中式(Ia)或(Ib)的化合物与所述另外的治疗剂依次施用。

[0422] 技术方案21.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0423] 技术方案22.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述另外的治疗剂选自:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或它们的任意组合。

[0424] 技术方案23.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述化合物与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0425] 技术方案24.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述化合物与替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0426] 技术方案25.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述化合物与替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西富马酸盐组合。

[0427] 技术方案26.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述化合物与选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

[0428] 技术方案27.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述化合物与选自替诺

福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂为恩曲他滨。

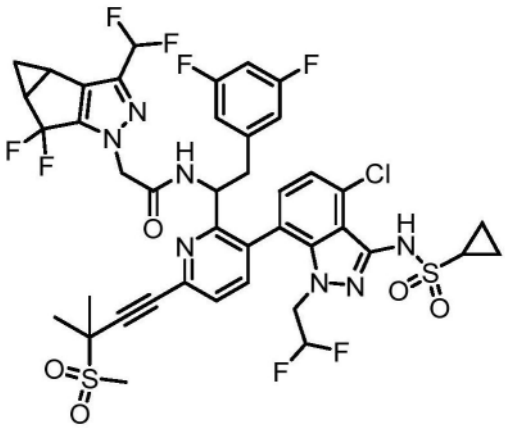
[0429] 技术方案28.根据技术方案17所述的化合物的用途,其中所述化合物与选自替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂为恩曲他滨。

[0430] 技术方案29.根据技术方案4-6所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂为4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐。

[0431] 技术方案30.根据技术方案10-12所述的方法,其中所述方法包括将所述化合物或其药学上可接受的盐与4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐组合施用。

[0432] 技术方案31.根据技术方案17-22所述的化合物的用途,其中所述化合物与4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐组合施用。

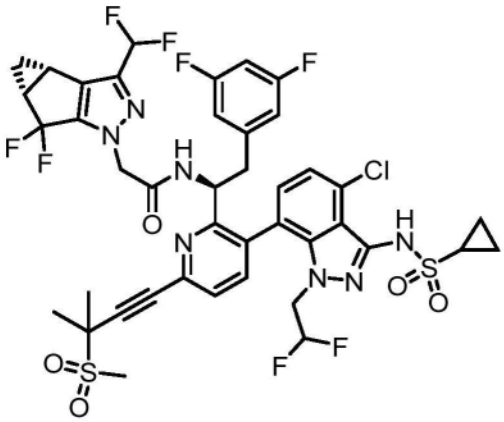
[0433] 技术方案32.式(IIa)的化合物:

[0434] 

(IIa)

[0435] 或其药学上可接受的盐。

[0436] 技术方案33.根据技术方案32所述的化合物,其为式(IIb)的化合物:



(IIb)

[0437] 或其药学上可接受的盐。

[0438] 技术方案34.一种药物组合物,其包含治疗有效量的如技术方案32或33所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0439] 技术方案35.根据技术方案34所述的药物组合物,其还包含一种、两种、三种或四种另外的治疗剂。

[0440] 技术方案36.根据技术方案35所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0441] 技术方案37.根据技术方案35所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或它们的任意组合。

[0442] 技术方案38.根据技术方案35-37所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0443] 技术方案39.根据技术方案35-38所述的药物组合物,其中所述另外的治疗剂选自:4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0444] 技术方案40.一种治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的如技术方案32或33所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0445] 技术方案41.根据技术方案40所述的方法,其中所述方法包括将所述化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种或四种另外的治疗剂组合施用。

[0446] 技术方案42.根据技术方案41所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、

基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0447] 技术方案43.根据技术方案41或42所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或它们的任意组合。

[0448] 技术方案44.根据技术方案41-43所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0449] 技术方案45.根据技术方案41-44所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0450] 技术方案46.技术方案32或33所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗的用途。

[0451] 技术方案47.技术方案32或33所述的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法的用途,所述方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的所述化合物。

[0452] 技术方案48.根据技术方案47所述的化合物的用途,其中所述方法包括施用一种、两种、三种或四种另外的治疗剂。

[0453] 技术方案49.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述另外的治疗剂与式(IIa)或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐同时施用。

[0454] 技术方案50.根据技术方案49所述的化合物的用途,其中式(IIa)或(IIb)的化合物与所述另外的治疗剂组合在单一剂型中同时施用。

[0455] 技术方案51.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中施用式(IIa)或(IIb)的化合物与所述另外的治疗剂依次施用。

[0456] 技术方案52.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点

(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰顺-反异构酶A调节剂、蛋白二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或它们的任意组合。

[0457] 技术方案53.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述另外的治疗剂选自:抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物,或它们的任意组合。

[0458] 技术方案54.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述化合物与4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0459] 技术方案55.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述化合物与4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0460] 技术方案56.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述化合物与4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、bictegravir或其药学上可接受的盐、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西半富马酸盐或替诺福韦地索普西富马酸盐组合。

[0461] 技术方案57.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述化合物与选自4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二种另外的治疗剂组合。

[0462] 技术方案58.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述化合物与选自4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂为恩曲他滨。

[0463] 技术方案59.根据技术方案48所述的化合物的用途,其中所述化合物与选自4’-乙炔基-2-氟-2’-脱氧腺苷、替诺福韦地索普西富马酸盐、替诺福韦地索普西和替诺福韦地索普西半富马酸盐的第一种另外的治疗剂以及第二种另外的治疗剂组合,其中所述第二种另外的治疗剂为恩曲他滨。

[0464] 技术方案60.根据技术方案3-8、29或34-39中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物为肠胃外制剂。

[0465] 技术方案61.根据技术方案60所述的肠胃外制剂,其中所述制剂被皮下施用至有需要的个体。

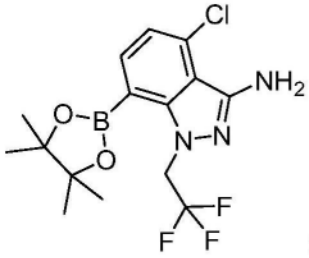
[0466] 技术方案62.根据技术方案60所述的肠胃外制剂,其中所述制剂被肌内施用至有需要的个体。

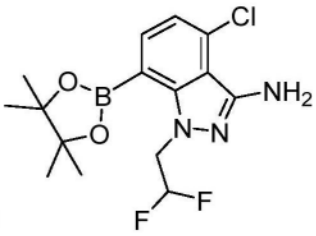
[0467] 技术方案63.根据技术方案60-62中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含盐水。

[0468] 技术方案64.根据技术方案60-63中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含泊洛沙姆。

[0469] 技术方案65.根据技术方案64所述的肠胃外制剂,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。

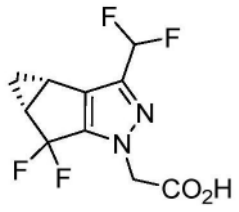
[0470] 技术方案66.一种化合物,其选自:

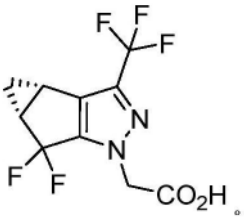
[0471] 

和


。

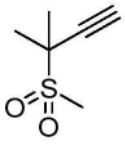
[0472] 技术方案67.一种化合物,其选自:

[0473] 

和


。

[0474] 技术方案68.下式的化合物:

[0475] 

。

[0476] 技术方案69.根据技术方案64所述的肠胃外制剂,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆188。

[0477] 技术方案70.根据技术方案69所述的肠胃外制剂,其中泊洛沙姆188在盐水中的浓度为约1%至约10%。

[0478] 技术方案71.根据技术方案69或70所述的肠胃外制剂,其中泊洛沙姆188在盐水中的浓度为约1%至约3%。

[0479] 技术方案72.根据技术方案69、70或71所述的肠胃外制剂,其中泊洛沙姆188在盐水中的浓度为约2%。

[0480] 技术方案73.根据技术方案60-62中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0481] 技术方案74.根据技术方案60-62中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂基本上由N-甲基-2-吡咯烷酮组成。

[0482] 技术方案75.根据技术方案60-62中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含二甲基亚砜。

[0483] 技术方案76.根据技术方案60-62中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂基本上由二甲基亚砜组成。

[0484] 技术方案77.根据技术方案60-62中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含水。

[0485] 技术方案78.根据技术方案60-62或77中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂还包含醇。

[0486] 技术方案79.根据技术方案78所述的肠胃外制剂,其中所述醇为乙醇。

[0487] 技术方案80.根据技术方案60-62或77-79中任一项所述的肠胃外制剂,其中所述制剂还包含聚乙二醇。

[0488] 技术方案81.根据技术方案80所述的肠胃外制剂,其中所述聚乙二醇的平均分子量为约200g/mol。

[0489] 技术方案82.根据技术方案77-81中任一项所述的肠胃外制剂,其还包含无机碱。

[0490] 技术方案83.根据技术方案82所述的肠胃外制剂,其中所述无机碱是氢氧化钠。

[0491] 技术方案84.根据技术方案60-62和77-83所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含约5%至约20%的乙醇、约5%至约20%的水和约60%至约90%的聚乙二醇200。

[0492] 技术方案85.根据技术方案60-62和77-84所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含约10%至约15%的乙醇、约10%至约15%的水和约70%至约80%的聚乙二醇200。

[0493] 技术方案86.根据技术方案60-62和77-85所述的肠胃外制剂,其中所述制剂包含约10%的乙醇、约12%的水和约78%的聚乙二醇200。

[0494] 技术方案87.根据技术方案3-8、29或34-39中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是口服制剂。

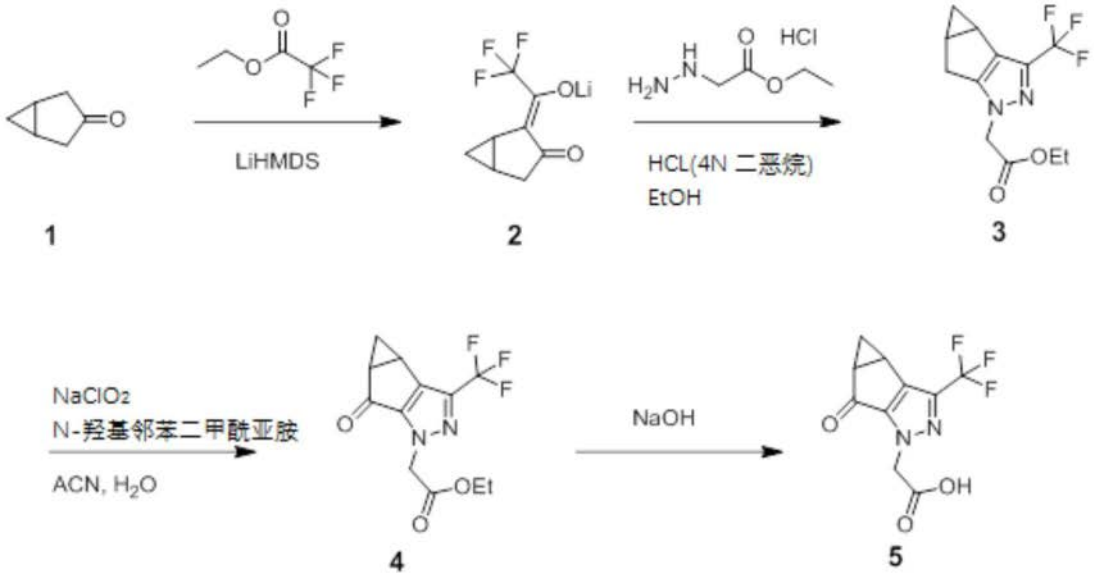
[0495] 技术方案88.根据技术方案60-65和69-87中任一项所述的制剂,其中所述化合物以钠盐形式存在。

[0496] 下文的方案和随后的具体实施例描述了本发明化合物的代表性合成。以下实施例仅是说明性的,并非旨在以任何方式限制本发明。

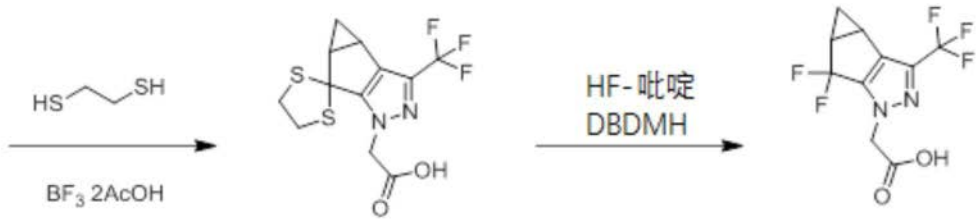
[0497] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8a)和2-((3bR,4aS)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8b)的制备:

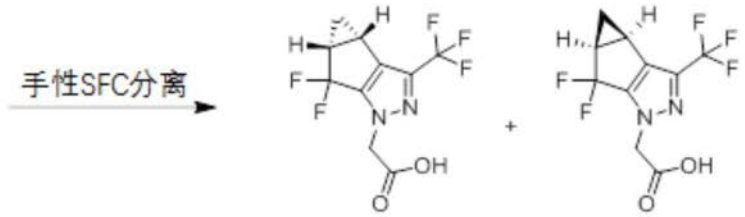
[0498] 实施例1

[0499] 化合物8a和8b的制备



[0500]





[0501] 2,2,2-三氟-1-(3-氧代双环[3.1.0]己-2-亚基)乙-1-醇锂(2)的合成:

[0502] 向反应器中加入双环[3.1.0]己-3-酮(95.6g,0.99mol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(113.2mL,0.95mol)和THF(50mL)。将反应混合物冷却至0℃。通过加料漏斗以保持内部温度≤1℃的速率加入LiHMDS(双(三甲基硅基)氨基锂)(1L在THF中的1.0M溶液,1mol)。加完后,通过加料漏斗以稳定的流速加入己烷(235mL)并搅拌15分钟。通过过滤收集所得固体,将所的固体用己烷(3×400mL)洗涤并干燥以得到标题化合物。

[0503] 2-(3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(3)的合成:

[0504] 向反应器中加入2,2,2-三氟-1-(3-氧代双环[3.1.0]己-2-亚基)乙-1-醇锂(177.2g,0.89mol)和EtOH(乙醇)(779mL)。使温度达到0℃至并保持在0℃。通过加料漏斗加入HCl的二恶烷溶液(4.0N,443mL),然后加入固体肼基乙酸乙酯HCl盐(138.4g,0.90mol)。将反应温度调整至35℃。1小时后,通过减压蒸馏将反应体积减少约40%。在剧烈搅拌下加

入水(1.3L)并将温度调整至15℃。通过过滤收集所得固体,将固体用水(3×500mL)、己烷(3×400mL)洗涤并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)275.1[M+H]$^+$。

[0505] 2-(5-氧代-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(4)的合成:

[0506] 向反应器中加入2-(3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(291.2g,1.06mol)、乙腈(1.65L)和水(825mL),水中加入有N-羟基邻苯二甲酰亚胺(17.4g,0.103mol)和$NaClO_2$(41.0g,0.45mol,总加入量的约20%)。将反应混合物加热至50℃并在2小时内将剩余的$NaClO_2$(163.0g,1.80mol)分成五份加入。原料消耗完毕后,将温度调整至20℃并通过加料漏斗加入亚硫酸氢钠水溶液(40%w/w,350mL)。加入乙酸乙酯(1.75L)并分离各层。将水层用EtOAc(乙酸乙酯)(500mL)反萃取。合并有机层,用饱和$NaHCO_3$水溶液(500mL)和1:1水/盐水(500mL)洗涤。减压浓缩有机层,并将其与IPAc(乙酸异丙酯)(300mL)共蒸发。从IPAc/庚烷的混合物中结晶粗固体。过滤收集所得固体,将固体用庚烷洗涤并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)289.0[M+H]$^+$。

[0507] 2-(5-氧代-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(5)的合成:

[0508] 向2-(5-氧代-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(80.40g,278.95mmol)的2-MeTHF(2-甲基四氢呋喃)(167mL)溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(167mL)。在室温下搅拌25分钟后,将反应混合物用2-MeTHF稀释,并通过逐滴加入浓HCl缓慢酸化。分离有机层,水层用另外一份的2-MeTHF萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得油状物加入乙酸乙酯中。在剧烈搅拌下加入已烷直至观察到固体形成。通过过滤分离固体并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)259.00[M-H]$^-$。

[0509] 2-(3-(三氟甲基)-4,4a-二氢螺[环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫戊环]-1(3bH)-基)乙酸(6)的合成:

[0510] 向2-(5-氧代-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(3.0g,11.5mmol)的DCM(二氯甲烷)(25mL)溶液中加入1,2-乙二硫醇(1.07mL,12.68mmol),然后加入三氟化硼-乙酸络合物(4.0mL,28.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水(60mL)和2-MeTHF(60mL)。分离有机层,将其经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶于乙酸乙酯(2mL)中,在剧烈搅拌下用已烷(12mL)稀释该溶液以得到固体。通过过滤分离固体并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)337.12[M+H]$^+$。

[0511] 2-(5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(7)的合成:

[0512] 在0℃下,向1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(12.75g,44.6mmol)的DCM(35mL)悬浮液中加入氟化氢吡啶(5.0mL)。将悬浮液在0℃下搅拌10分钟。向该悬浮液中逐滴加入2-(3-(三氟甲基)-4,4a-二氢螺[环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫戊环]-1(3bH)-基)乙酸(5.00g,14.9mmol)的溶液。加完后,将反应混合物在0℃下再搅拌15分钟。在剧烈搅拌下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)中。除去有机层,用浓HCl将水层酸化至pH约1。用三份MTBE(甲基叔丁基醚)萃取水相。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得固体置于MTBE(16mL)中并过滤以除去任何所得固体。然后用2N NaOH(16mL)萃取

溶液。在剧烈搅拌下用水(16mL)稀释水层并在室温下搅拌15分钟。通过过滤除去所得固体。在剧烈搅拌下通过缓慢滴加浓HCl将水层酸化至pH约1以得到固体沉淀物。通过过滤分离固体以得到标题化合物。MS(m/z)281.12[M+H]$^+$。

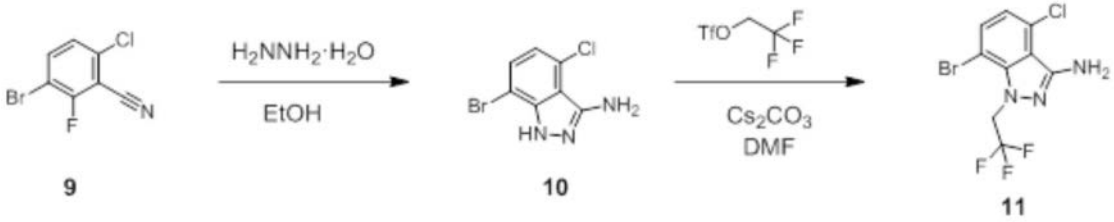
[0513] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8a)和2-((3bR,4aS)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(8b)的合成:

[0514] 在下列条件下通过手性SFC将2-(5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸分离为其组成对映异构体(即标题化合物):仪器:Thar 350制备型SFC;柱:ChiralPak IC-10u,300×50mmI.D;流动相:35%异丙醇(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)和CO_2;流速:200mL/min;柱温:38℃;紫外检测:220纳米;样品制备:将化合物溶于异丙醇至约45mg/mL;注射:每次注射6.5mL。分析型SFC[流动相:A为CO_2,B为异丙醇(0.05% DEA);梯度:B 20%;A;流速:2.35mL/min;柱:Chiralpak IC-3,150×4.6mm,3um;波长:254nm]8a:t=3.39min,8b:t=2.17min。

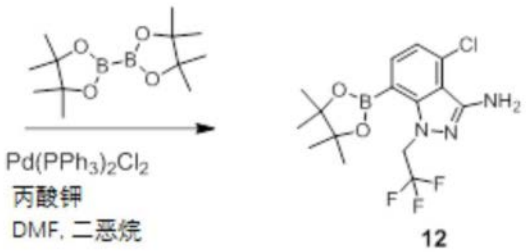
[0515] 化合物8a-^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.93(s,2H),2.52-2.43(m,2H),1.44-1.38(m,1H),1.15(m,1H)。

[0516] 实施例2

[0517] 化合物12的制备



[0518]



[0519] 7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(10)的合成:

[0520] 向3-溴-6-氯-2-氟苄腈(13.9g,59.3mmol)的EtOH(乙醇)(60mL)溶液中加入一水合肼(5.77mL)。将反应混合物加热至80℃并保持3小时。冷却至环境温度后,加入EtOH(20mL)以能够进行搅拌。通过过滤分离固体,将固体用冷EtOH洗涤并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)247.9[M+H]$^+$。

[0521] 7-溴-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(11)的合成:

[0522] 向反应器中加入7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(397.2g,1.6mol)和Cs_2CO_3(1052g,3.2mol),然后用DMF(二甲基甲酰胺)(4000mL)稀释。通过加料漏斗向其中缓慢加入2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(463.2g,1.9mol)。加完后,将反应混合物搅拌1小时,在搅拌时缓慢加入H_2O(16L)。加完后,将混合物在15℃下搅拌12小时。过滤浆液,将收集的固体悬浮在DMF(800mL)中。向其中加入H_2O(4800mL),通过过滤收集所得的固体并干燥以得到标题化合

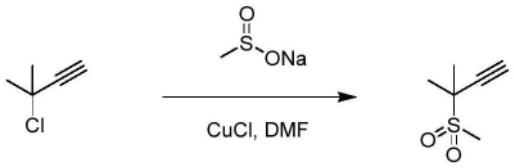
物。MS(m/z)330.1[M+H]$^+$。

[0523] 4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2--二氧杂硼戊环-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(12)的合成:

[0524] 向反应容器中加入7-溴-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(15.00g,45.66mmol)、双(频哪醇合)二硼(17.39g,68.49mmol)、丙酸钾(15.36g,136.98mmol)、二恶烷(90mL)和DMF(二甲基甲酰胺)(30mL)。加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.64g,0.91mmol),并通过鼓入氩气2分钟使反应溶液脱气。将反应混合物加热至105℃并保持4小时。冷却至环境温度后,将反应混合物通过硅藻土垫以及硅胶过滤并用EtOAc洗涤。将滤液用5%LiCl溶液和盐水洗涤。分离有机层并将其干燥、减压浓缩。将残余物用IPAc/庚烷(1/10)在60℃下处理,然后冷却至环境温度并搅拌15小时。通过过滤收集固体并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)376.7[M+H]$^+$ ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.69(d,1H),7.06(d,1H),5.55(s,2H),5.45(q,2H),1.32(s,12H)。

[0525] 实施例3

[0526] 化合物14的制备

[0527] 

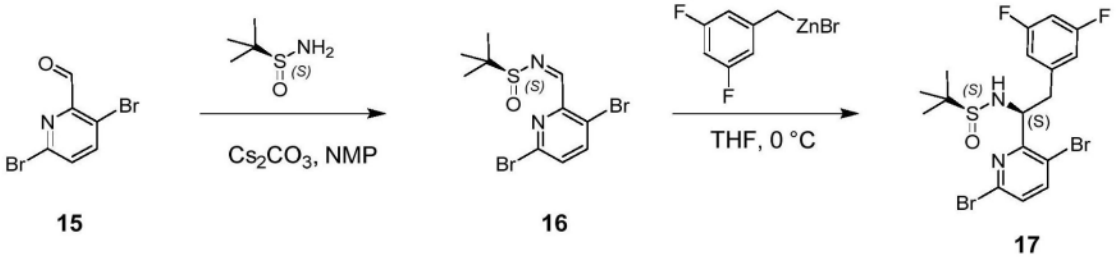
13 14

[0528] 3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔(14)的合成:

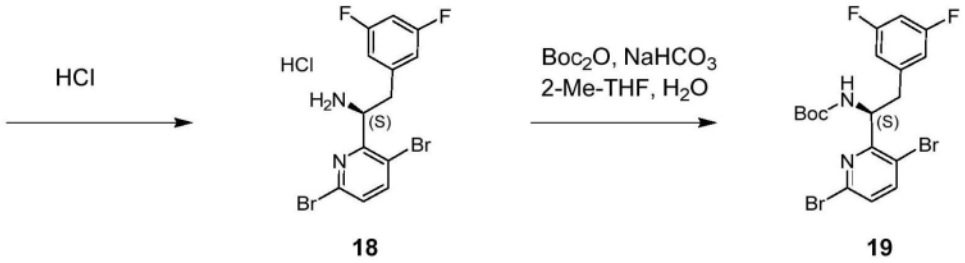
[0529] 向搅拌的甲磺酸钠(18.47g,175.5mmol)和氯化铜(I)(1.45g,14.6mmol)的DMF(二甲基甲酰胺)(50mL)悬浮液中滴加3-氯-3-甲基丁-1-炔(15.00g,146.3mmol,16.4mL)。将所得反应混合物加热至40℃并搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc稀释。将溶液用水和盐水洗涤。收集有机层并用硫酸钠干燥,然后过滤。将溶液真空浓缩并通过硅胶色谱法纯化以得到标题化合物。Mp:114.8-115.5℃。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.04(s,3H),2.58(s,1H),1.67(s,6H)。

[0530] 实施例4

[0531] 化合物19的制备



[0532]



[0533] (S)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(16)的合成

[0534] 将3,6-二溴吡啶甲醛(76.0g,0.287mol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(36.51g,0.301mol)在NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮)(200mL)中混合。向反应混合物中次一性加入为固体的Cs_2CO_3(41.94g,0.316mol)。将反应混合物搅拌2小时,然后冷却至5℃。将水(1.3L)加入到反应混合物中。将所得悬浮液搅拌1小时,通过过滤分离固体,将固体用水(5×100mL)洗涤并干燥以得到标题化合物。MS(m/z)368.9$[M+H]^+$。

[0535] (S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(17)的合成:

[0536] 向反应容器中加入(S)-N-((3,6-二溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(65.5g,177.95mmol),然后加入DMF(二甲基甲酰胺)(260mL)。将混合物搅拌5分钟直至均匀,将溶液冷却至8℃。在90分钟内向反应混合物中滴加(3,5-二氟苄基)溴化锌(0.5M的THF(四氢呋喃)溶液,516.04mL)。将混合物再搅拌2.5小时。在10分钟内向反应混合物中加入5%AcOH(乙酸)的水(640mL)溶液,然后一次性加入CPME(环戊基甲基醚)(320mL)。将混合物搅拌5分钟,温热至室温,分离各层。用5%AcOH(320mL)洗涤有机层,然后用0.5M NaOH(330mL)处理并用盐水洗涤。收集有机层,用Na_2SO_4干燥并过滤。向粗混合物中加入MeOH(甲醇)(33mL)。在15分钟内向正在搅拌的混合物中滴加3M HCl的CPME(128mL)溶液。搅拌1小时后,通过过滤除去沉淀物。将滤液用己烷(300mL)稀释,并将产物用水(450mL)萃取。将水层用8M NaOH碱化,并用CPME(375mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并过滤以得到标题化合物的溶液,将其直接用于下一步反应。MS(m/z)497.0$[M+H]^+$。

[0537] (S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(18)的合成:

[0538] 将所得的(S)-N-((S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺溶液用CPME稀释至体积为700mL,向其中加入乙腈(350mL)。在室温下,在10分钟内向正在搅拌的混合物中滴加浓HCl(37%,16.4mL)。将浓浆料剧烈搅拌4小时。过滤出固体,将其用2:1的CPME(环丙基甲基醚):ACN洗涤以得到标题化合物。MS(m/z)393.3$[M+H]^+$。

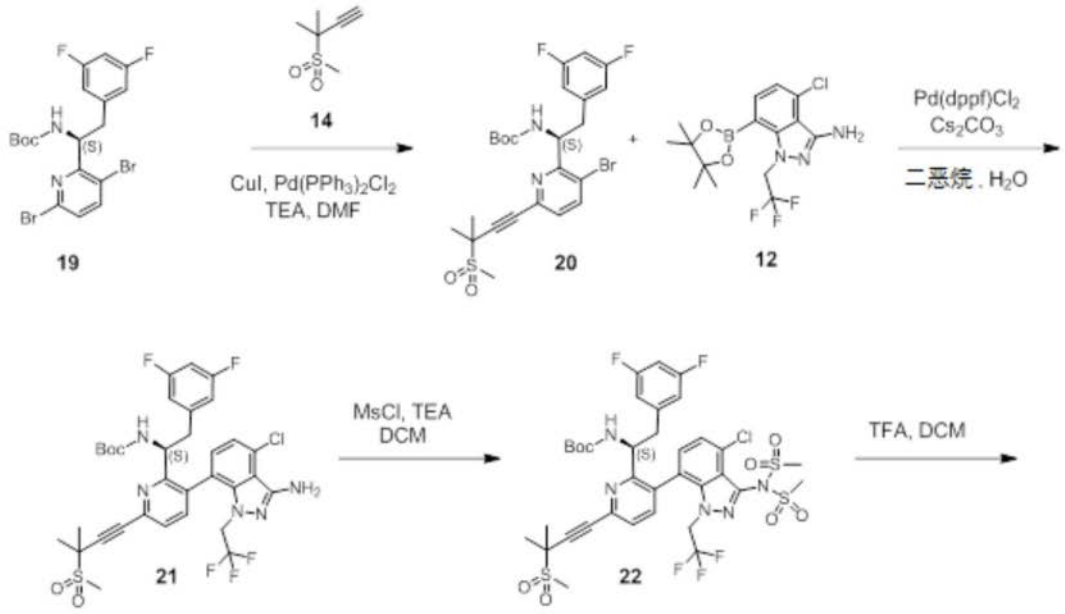
[0539] (S)-(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(19)的

合成：

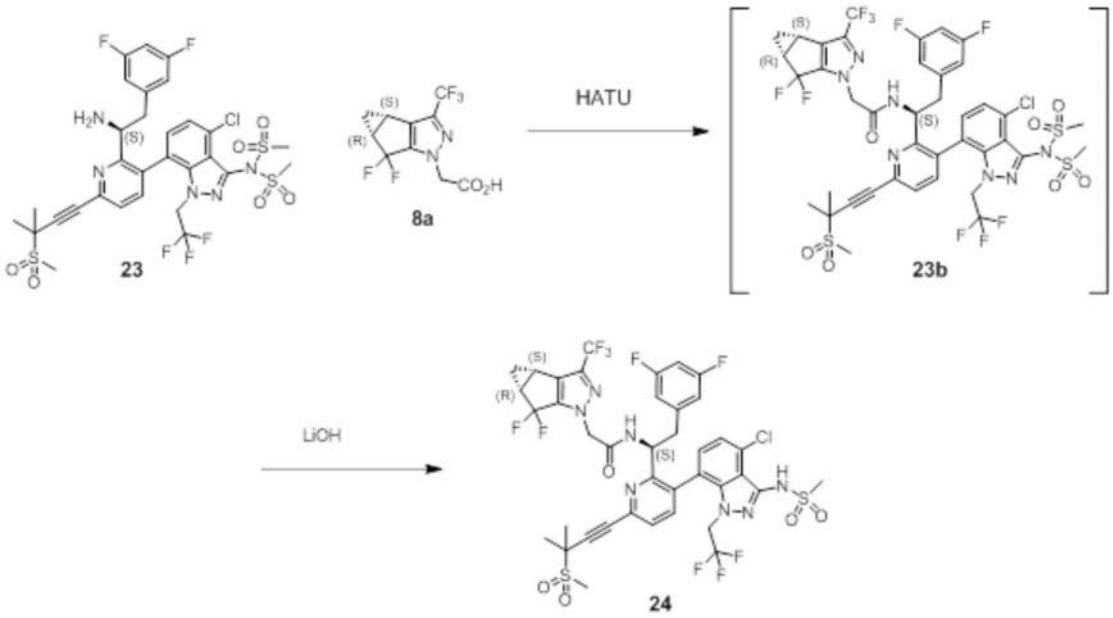
[0540] 向反应容器中加入2-MeTHF(190mL)、水(190mL)和(S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(46.9g,0.11mol)，然后分批加入$NaHCO_3$(30.34g,0.36mol)。将反应混合物冷却至5℃并加入二碳酸二叔丁酯(27.47g,0.13mol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时并在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用MTBE(甲基叔丁基醚)萃取。将有机层用盐水洗涤，干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗化合物以得到标题化合物。MS(m/z)492.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.85(d,1H),7.42(d,1H),6.90-6.72(m,3H),5.33(dd,1H),3.10(dd,1H),2.92(dd,1H),1.36(s,9H)。

[0541] 实施例5

[0542] 式(Ib)(化合物24)的制备



[0543]



[0544] (S)-(1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(20)的合成：

[0545] 向反应器中加入(S)-(1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(50.00g,101.8mmol)、3-甲基-3-甲基磺酰基-丁-1-炔(17.86g,122.2mmol)、DMF(二甲基甲酰胺)(90mL)和Et_3N(三甲基胺)(42.5mL,305.4mmol)。将反应混合物加热至50℃。

[0546] 加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.14g,3.1mmol)和碘化亚铜(I)(0.58g,3.1mmol)。30分钟后,将反应混合物用MeCN(乙腈)(200mL)稀释,然后滴加7%NH_4Cl水溶液(200mL)。形成浆液并调整至环境温度。3小时后,通过过滤收集固体。将滤饼用MeCN/水(1:1,75mL)洗涤两次并用MTBE(甲基叔丁基醚)(75mL)洗涤。干燥固体以得到标题化合物。MS(m/z)556$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.84(d,J=8.2Hz,1H),7.29-7.15(m,1H),6.70-6.55(m,2H),5.79(d,J=9.0Hz,1H),5.57-5.45(m,1H),3.21-3.05(m,4H),2.99-2.88(m,1H),1.80(s,6H),1.40*(s,7H),1.30*(s,2H).*表示以4.6:1的比例存在阻转异构体。

[0547] (S)-(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(21)的合成:

[0548] 将(S)-(1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(1000.0mg,1.79mmol)、4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2--二氧杂硼戊环-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(808.5mg,2.15mmol)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(65.6mg,0.09mmol)和碳酸铯(876.7mg,2.69mmol)装入圆底烧瓶中并置于氩气下。加入二恶烷(10mL)和水(2mL),通过鼓入氩气60秒使悬浮液脱气。脱气后,将反应烧瓶装上回流冷凝器并加热至80℃过夜。将反应混合物冷却至室温,除去水层。真空浓缩有机层,并将所得的残余物用硅胶柱色谱纯化以得到标题化合物。MS(m/z)726.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.69-7.55(m),7.55-7.42(m),7.16-7.06(m),7.07-6.96(m),6.89(d),6.60(tt),6.44(dd),6.20(d),6.16(d),6.08(s),5.69-5.53(m),5.29(s),5.26(d),4.95-4.85(m),4.64(q),4.59-4.46(m),4.36-4.19(m),3.94-3.76(m),3.64-3.54(m),3.18(s),3.17(s),3.01-2.84(m),2.78-2.68(m),1.86-1.82(m),1.38(s),1.34(s),1.26(s),1.23(s),1.15(s)。

[0549] (S)-(1-(3-(4-氯-3-(N-(甲基磺酰基)甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(22)的合成:

[0550] 在环境温度以及搅拌下将(S)-(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(37.89g,52.18mmol)溶于二氯甲烷(380mL)中。向其中加入三乙胺(21.82mL,156.54mmol),然后缓慢加入甲磺酰氯(8.08mL,104.36mmol)。当反应完成时,加入水(200mL)并搅拌0.5小时。分离有机层,水层用二氯甲烷萃取一次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至小体积。加入己烷。倾倒出液体悬浮液。将剩余的固体减压干燥以得到标题化合物。MS(m/z):882.69$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87(d),7.83(d),7.76(s),7.74(s),7.69(s),7.67(s),7.65(s),7.52-7.47(m),7.46(s),7.37(d),7.33(d),7.11-7.03(m),4.79-4.55(m),4.51(t),4.36(dt),4.20-4.05(m),3.64(s),3.62(s),3.60(s),3.59(s),3.23(s),3.04(d),3.01(d),2.95-2.83(m),1.81(s),1.34(s),

1.29(s),0.98(s)。

[0551] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(23)的合成:

[0552] 将三氟乙酸(80mL)加入至溶解在二氯甲烷(120mL)中的(S)-(1-(3-(4-氯-3-(N-(甲基磺酰基)甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(39g,44mmol)中。将反应混合物在环境温度下搅拌50分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释,并缓慢倒入冰冷的饱和$NaHCO_3$水溶液中。分离有机层,用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干以得到标题化合物。MS(m/z):782.84$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.61(d),7.54-7.44(m),7.40(d),7.33(d),7.20(d),6.66-6.57(m),6.44(d),6.33(d),6.17(d),4.64(s),3.68(s),3.64(s),3.61(s),3.55(s),3.19(s),3.05(dd),2.85-2.72(m),1.86(s),1.62(s)。

[0553] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(24)的合成:

[0554] 将(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲唑-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(1757mg,2.25mmol)、2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(666mg,2.36mmol)和HATU(1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐)(854mg,2.25mmol)加入圆底烧瓶中并溶于DMF(二甲基甲酰胺)(10.0mL)中。向该溶液中快速滴加N,N-二异丙基乙胺(0.80mL,4.49mmol)。加完后,将反应混合物在室温下搅拌15分钟,得到未分离的中间体23b(MS(m/z)1046.65$[M+H]^+$)。向该溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(5.0mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。收集有机层并用两份5%氯化锂溶液洗涤,然后用盐水洗涤。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物以得到为无定形固体的标题化合物。MS(m/z)968.24$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.87-7.57(m),7.33-7.09(m),6.80-6.70(m),6.54(d),6.47(d),6.37-6.19(m),5.02-4.94(m),4.90-4.70(m),4.70-4.51(m),3.94(dq),3.32-3.28(m),3.23(d),3.07(dd,J=13.1,7.6Hz),2.93(dd),2.68-2.35(m),1.81(s),1.41(q),1.12-1.00(m).^{19}F NMR(377MHz,甲醇-d_4)δ-63.65,-71.78(t),-72.35(t),-82.75(dd),-105.70(ddd),-111.73--113.10(m)。

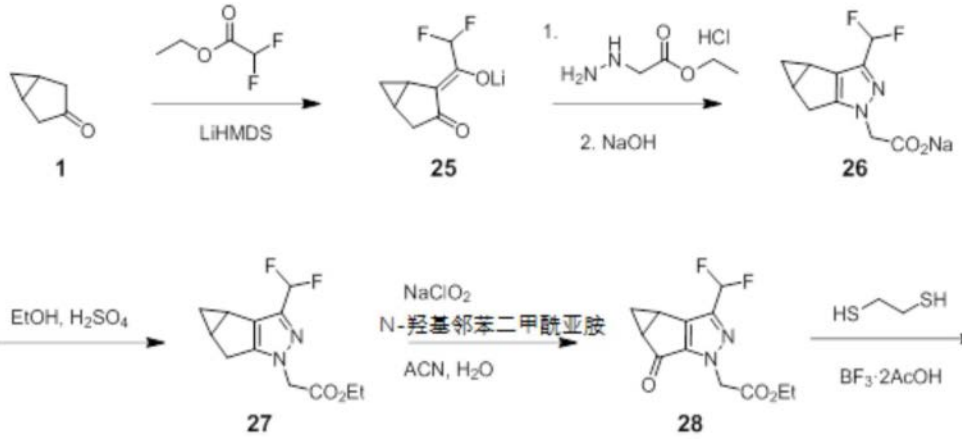
[0555] 为了更全面的表征23b,分离出了该化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(d),8.99(d),7.96(d),7.83(d),7.80(d),7.76(d),7.45(d),7.41(d),7.31(d),7.02(tt),6.92(m),6.91(d),6.48(m),4.92(m)4.88(d),4.79(d),4.73(d),4.71(m),4.69(m),4.62(m),4.60(m),4.38(dq),4.12(dq),3.68(s),3.66(s),3.63(s),3.58(s),3.26(s),3.12(dd),3.05(dd),2.97(dd),2.78(dd),2.59(m),2.53(m),1.75(s),1.39(m),0.98(m)。

[0556] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,

2-c]吡唑-1-基)乙酸(32)的制备

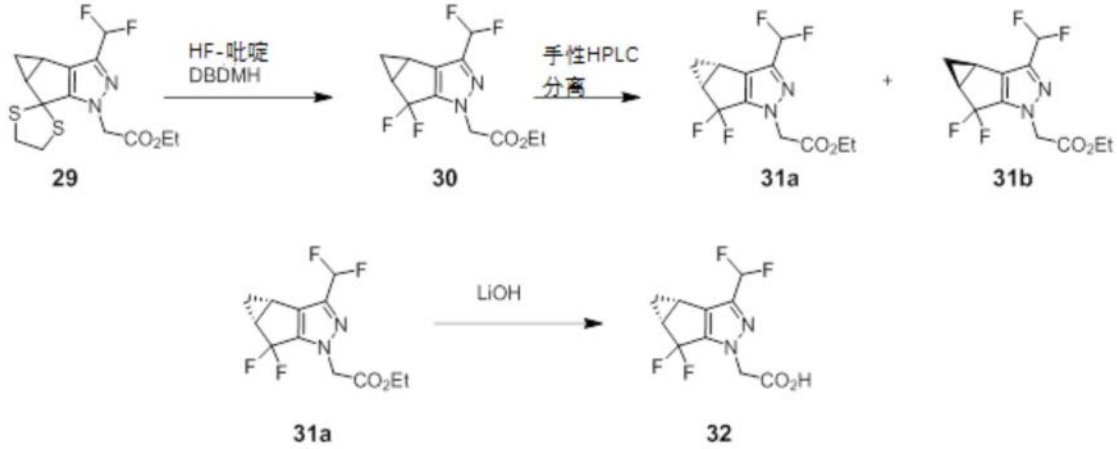
[0557] 实施例6

[0558] 制备化合物32



1 25 26 27 28

[0559]



29 30 31a 31b 31a 32

[0560] 2,2-二氟-1-(3-氧代双环[3.1.0]己-2-亚基)乙-1-醇锂(25)的合成:

[0561] 根据用于合成化合物2的方法,用2,2-二氟乙酸乙酯制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.17(t,J=53.6Hz,1H),2.78-2.73(m,1H),2.44-2.39(m,1H),2.25-2.24(m,1H),1.70-1.69(m,1H),1.22-1.14(m,1H),0.31-0.27(m,1H)。

[0562] 2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸钠(26)的合成:

[0563] 将Me-THF(1.32L)加入到4L反应器中,接着加入2,2-二氟-1-(3-氧代双环[3.1.0]己-2-亚基)乙-1-醇锂(247g,1.32mol)。将HCl(4N,在二恶烷中)(0.685L,2.74mol)缓慢加入混合物中,保持内部温度约20℃。加入肼基乙酸乙酯盐酸盐(212.05g,1.372mol)后,将所得混合物在20℃下搅拌4小时。将反应混合物加热至50℃过夜。向反应混合物中缓慢加入10N NaOH水溶液(0.548L,5.48mol),并将内部温度保持在20℃。加完后,加入300ml MeTHF,将所得悬浮液在20℃下搅拌3小时。将悬浮液排干并过滤。将滤饼用己烷(1L)洗涤,并在56℃的真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其将直接用于下一步骤。MS(m/z)229.1$[M-Na+H]^+$。

[0564] 2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(27)的合成:

[0565] 将来自前一步骤的2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-

c]吡唑-1-基)乙酸乙酯加入4L反应器,然后加入EtOH(3.5L)和浓H_2SO_4(152ml,2.74mol)。将所得混合物在回流下搅拌2小时。将EtOH在真空下减少至150ml。缓慢加入H_2O(500ml)。收集固体并用H_2O和$NaHCO_3$洗涤,然后用已烷(500ml)洗涤。将固体在45℃下的烘箱中干燥,得到标题化合物。MS(m/z)257.1$[M+H]^+$。

[0566] 2-(3-(二氟甲基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(28)的合成:

[0567] 根据用于合成化合物4的方法,使用2-(3-(二氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯制备标题化合物。MS(m/z)271.1$[M+H]^+$。

[0568] 2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氢螺[环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫戊环]-1(3bH)-基)乙酸乙酯(29)的合成:

[0569] 向2-(3-(二氟甲基)-5-氧代-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(148.5g,0.55mol)的DCM(2.0L)溶液一次性加入乙烷-1,2-二硫醇(88.0g,0.94mol),然后加入$BF_3 \cdot 2AcOH$(175.8g,0.94mol)。将反应在室温下搅拌12小时。将体系冷却至0℃并用饱和$NaHCO_3$水溶液(1000ml)淬灭。分离有机层,将其用盐水(500ml)洗涤,用Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂,残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物。MS(m/z):347.1$[M+H]^+$。

[0570] 2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(30)的合成:

[0571] 将DBDMH(99g,0.35mol)的DCM(120mL)溶液在特氟隆瓶中冷却至-8℃。在30分钟内逐滴加入HF/Py(120mL)。将反应在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下在15分钟内滴加2-(3-(二氟甲基)-4,4a-二氢螺[环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-5,2'-[1,3]二硫戊环]-1(3bH)-基)乙酸乙酯(40g,0.12mol)的DCM(80mL)溶液。将所得混合物搅拌30分钟,然后缓慢温热至-30℃并搅拌1.5小时。将反应混合物缓慢倒入$NaHCO_3$水溶液(500mL)中,并用EA(500mL×3)萃取。将合并的有机层用10%$Na_2S_2O_3$水溶液(500mL)、盐水(500mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂,得到粗产物,将粗产物通过柱色谱进一步纯化,得到标题化合物。MS(m/z):293.2$[M+H]^+$。

[0572] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(31a)和2-((3bR,4aS)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(31b)的分离:

[0573] 在下列条件下通过手性HPLC将2-(3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯分离成为其组成对映异构体(即标题化合物):柱:ChiralPak AD;流动相:Hex/3C EtOH=95/5;室温;UV检测:250nm。分析型HPLC[流动相:Hex/3C EtOH=95/5;流速:0.75mL/min;柱:Chiralpak AD-H,150×4.6mm,5um;波长:220nm]31a:t=5.30min,31b:t=7.00min。

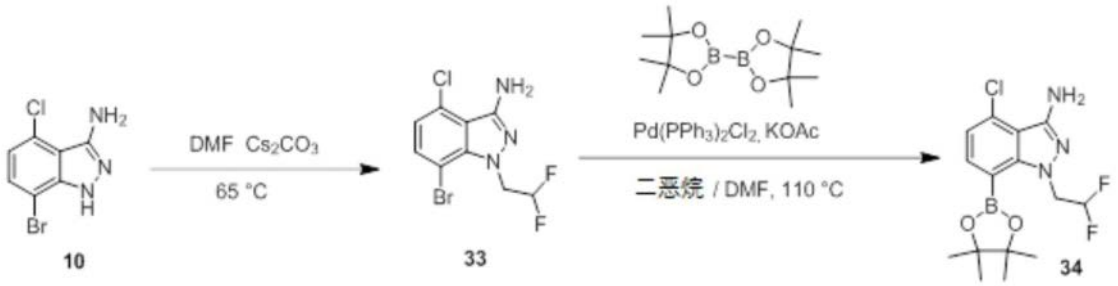
[0574] 化合物31a-^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.63(t,J=54.8Hz,1H),4.83(s,2H),4.24(q,J=7.2Hz,2H),2.48-2.45(m,2H),1.38-1.36(m,1H),1.28(t,J=7.2Hz,3H),1.13-1.12(m,1H)。

[0575] 2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(32)的合成:

[0576] 向在THF(180mL)、MeOH(90mL)和水(90mL)中的2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(26g,89.0mmol)的溶液加入LiOH(5.13g,213.5mmol)。将混合物搅拌4小时。浓缩混合物以除去大部分THF和MeOH,将水层用1N HCl酸化以将pH调至2-3,然后用EA(600mL×2)萃取。分离并合并有机相,将其用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物。MS(m/z)265.0[M+H]$^+$。

[0577] 实施例7

[0578] 化合物34的制备

[0579] 

[0580] 7-溴-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(33)的合成:

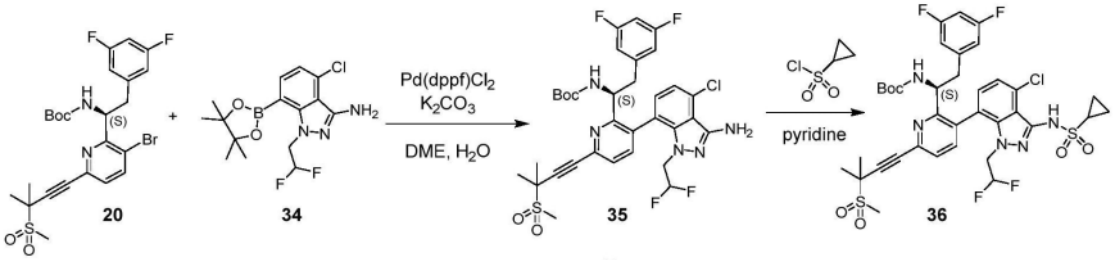
[0581] 向2000mL的4颈圆底烧瓶中加入7-溴-4-氯-1H-吲唑-3-胺(130g,527.40mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(1300mL)和Cs_2CO_3(260g,797.99mmol,1.50当量),搅拌20分钟,然后加入1,1-二氟-2-碘乙烷(122g,635.59mmol,1.20当量)。将所得混合物在65℃下搅拌过夜,然后冷却至室温,通过加入3L水/冰淬灭,用3×1.5L乙酸乙酯萃取。合并的有机层用1×1.5L H_2O、1×1.5L盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩,用乙醇重结晶,得到标题化合物。MS(m/z)312.1[M+H]$^+$。

[0582] 4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2--二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲唑-3-胺(34)的合成:

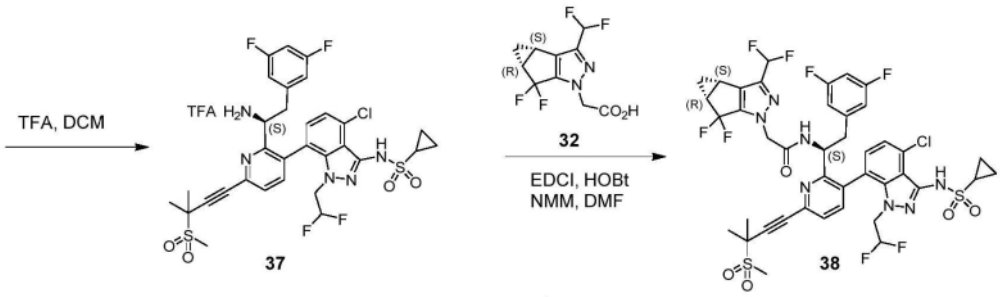
[0583] 向用氮气惰性气氛吹扫并保持的3000mL四颈圆底烧瓶中加入7-溴-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-胺(80g,257.63mmol,1.00当量)、1,4-二恶烷(800mL)、N,N-二甲基甲酰胺(800mL)、KOAc(76g,774.40mmol,3.00当量),4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊环烷(197g,775.78mmol,3.00当量)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(8g,11.40mmol,0.04当量)。将混合物在110℃下搅拌4小时,然后冷却至室温,加入5L水/冰淬灭,用2×2L乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1×1L H_2O,1×1L盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱,得到标题化合物。MS(m/z):358[M+H]$^+$.^{1}H-NMR:(DMSO-d6,300MHz,ppm):δ7.63-7.66(1H,d),7.00-7.03(1H,d),6.06-6.43(1H,t),5.46(2H,s),4.90-5.01(2H,t),1.34(12H,s)。

[0584] 实施例8

[0585] 式(IIb)(化合物38)的制备



[0586]



[0587] (S)-(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(35)的合成:

[0588] 将(S)-(1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.53mmol)、4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2--二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲唑-3-胺(250mg,0.7mmol)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(14mg,0.016mmol)和碳酸钾(186mg,1.35mmol)装入微波管中并置于氩气下。加入二甲氧基乙烷(2.5mL)和水(0.3mL),并将反应混合物在微波反应器(Biotage® Initiator+)中加热至130℃保持7分钟。将反应混合物冷却至室温,并在EtOAc和0.1N HCl之间分配。除去水层,真空浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物,得到标题化合物。MS(m/z)708.20[M+H]$^+$).^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.91-7.50(m),7.28-6.89(m),6.88-6.65(m),6.56(dd),6.46-6.17(m),6.08-5.60(m),4.76-4.47(m),4.04-3.73(m),3.73-3.41(m),3.22(s),3.17-2.69(m),1.80(s),1.29(d),0.98(d)。

[0589] (S)-(1-(3-(4-氯-3-(环丙烷磺酰胺)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(36)的合成:

[0590] 在环境温度和搅拌下,将(S)-(1-(3-(3-氨基-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,0.99mmol)和4-二甲基氨基吡啶(24mg,0.2mmol)溶于吡啶(2mL)中。向其中加入环丙烷-1-磺酰氯(222μL,2.2mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌直至反应完成。加入水并搅拌1小时,通过真空过滤收集所得沉淀物,然后将其溶解在二氯甲烷中,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,得到标题化合物。MS(m/z):812.44[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.93-7.58(m),7.50-7.15(m),7.00(dd),6.82-6.51(m),6.47-6.29(m),6.18-5.65(m),4.77-4.43(m),4.31-4.08(m),3.99-3.63(m),3.22(s),3.18-2.71(m),1.80(s),1.28(s),1.20-0.76(m)。

[0591] (S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-基)环丙烷磺酰胺(37)的合

成:

[0592] 向(S)-(1-(3-(4-氯-3-(环丙烷磺酰胺)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(705mg,0.87mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(3mL)。将反应混合物搅拌1小时,然后缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液中。用EtOAc萃取。分离有机层,将其用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。MS(m/z):712.34[M+H]+.

[0593] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.93-7.58(m),7.50-7.15(m),7.00(dd),6.82-6.51(m),6.47-6.29(m),6.18-5.65(m),4.77-4.43(m),4.31-4.08(m),3.99-3.63(m),3.22(d),3.18-2.71(m),1.80(d),1.28(s),1.20-0.76(m)。

[0594] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(环丙烷磺酰胺)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(38)的合成:

[0595] 将(S)-N-(7-(2-(1-氨基-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲唑-3-基)环丙烷磺酰胺(514mg,0.72mmol)、2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)-乙酸(191mg,0.72mmol)、1-羟基苯并三唑(49mg,0.36mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(180mg,0.94mmol)加入圆底烧瓶中并溶于DMF(10mL)中。加入正-甲基吗啉(0.20mL,1.8mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌30分钟。加入水并搅拌1小时。通过真空过滤收集所得沉淀物,然后将其溶解在二氯甲烷中,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过RP-HPLC纯化残余物,得到为TFA盐的标题化合物。MS(m/z)958.88$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.90-7.56(m),7.30-7.07(m),6.91-6.54(m),6.54-6.39(m),6.37-6.21(m),6.16-5.70(m),4.85-4.57(m),4.34-4.12(m),3.87-3.41(m),3.23(s),3.17-3.02(m),3.00-2.77(m),2.57-2.37(m),1.81(s),1.50-0.84(m)。

[0596] 生物实施例

[0597] 实施例A

[0598] 测试A:MT4细胞中的抗病毒试验

[0599] 对于抗病毒试验,以一式四份的方式,将0.4μL在DMSO中的189X测试浓度的3倍系列稀释的化合物加入到在384孔板(10个浓度)上的每个孔中的40μL细胞生长培养基(RPMI 1640,10%FBS,1%青霉素-链霉素,1%L-谷氨酰胺,1%HEPES)中。

[0600] 在37℃下将1mL等分试样的MT4细胞用25μL细胞生长培养基(模拟感染的)或新鲜的1:250稀释的HIV-IIIb浓缩ABI原液(0.004m.o.i)预感染3小时。将感染和未感染的细胞在细胞生长培养基中稀释,并将35μL(2000个细胞)加入至测定板的每个孔中。

[0601] 然后将测定板保持在37℃的、潮湿的5%CO_2培养箱中。温育5天后,将25μl的2X浓缩的CellTiter-GloTM试剂(目录号G7573,Promega Biosciences,Inc.,Madison,WI)加入到测定板的每个孔中。通过在室温下温育10分钟进行细胞裂解,然后使用Envision读板仪(PerkinElmer)读取化学发光。将EC_{50}值计算为使发光信号降低50%的化合物浓度,发光信号是HIV-1复制的量度。

[0602] 实施例B

[0603] 测试B:细胞毒性试验

[0604] 使用与抗病毒试验(测试A)中所述的方案相同的方案测定化合物细胞毒性和相应的CC_{50}值,不同之处在于使用未感染的细胞。

[0605] 与化合物A和化合物B相比,本发明的化合物显示出如下表所示的抗病毒活性(测试A)。

[0606]

化合物	EC_{50}(nM)	CC_{50}(nM)
化合物24	0.185	30068
化合物38	0.399	55218
化合物A	1.715	21839
化合物B	2.991	14491

[0607] 实施例C

[0608] 测试C:静脉内施用于Sprague-Dawley大鼠和比格犬和食蟹猴后的药代动力学分析

[0609] 测试制品和配方

[0610] 将化合物24和38IV施用物以0.5mg/mL的浓度配制在5%乙醇、20%PG、45%PEG 300、30%pH2(0.01N HCl)的水中。将化合物A和化合物B静脉内输注剂以0.5mg/mL的浓度配制在5%乙醇、45%PEG 400和50%水(pH 2.0)的无菌溶液中。所有IV制剂均在溶液中。

[0611] 使用的动物

[0612] 每个大鼠IV给药组由3只雄性SD大鼠组成。在给药时,动物的体重通常在0.317至0.355kg之间。在给药前将动物禁食过夜,直至给药后4小时。每个狗IV给药组由3只雄性幼年比格犬组成。在给药时,动物体重约10-12kg。在给药之前将动物禁食过夜,直至给药后2小时。

[0613] 每个食蟹猴(cyno)IV给药组由3只雄性幼年食蟹猴组成。给药时,动物体重约3.2-4kg。在给药之前将动物禁食过夜,直至给药后2小时。

[0614] 给药

[0615] 对于IV输注组,通过静脉内输注在30分钟内施用测试化合物。根据每只动物的体重调整输注速率至2mL/kg递送1mg/kg的剂量。

[0616] 样品采集

[0617] 在给药后的指定时间点从每只动物取连续静脉血样(每只大鼠约0.4mL,每只狗约1.0mL)。将血液样品收集到含有EDTA作为抗凝血剂的Vacutainer™管(Becton-Disckinson Corp,New Jersey,USA)中,并立即置于湿冰上,等待进行离心以获得血浆。在收集后1小时内开始离心。将所有样品置于96孔管中并保持在干冰上,然后在约-70℃下储存。

[0618] 测定血浆中式(I)的化合物的浓度

[0619] 使用LC/MS/MS方法测量血浆中测试化合物的浓度。

[0620] 计算

[0621] 对血浆浓度-时间数据进行非房室药代动力学分析。对药代动力学参数的总结示出在下表中。

[0622]

化合物	大鼠 CL (L/h/kg)	大鼠 V_{ss} (L/kg)	大鼠 $t_{1/2}$ (h)	狗 CL (L/h/kg)	狗 V_{ss} (L/kg)	狗 $t_{1/2}$ (h)	食蟹猴 CL (L/h/kg)	食蟹猴 Vss (L/kg)	食蟹猴 $t_{1/2}$ (h)
化合物 24	0.05	1.8	28	0.07	1.6	22	0.24	2.7	12
化合物 38	0.08	1.8	19	0.33	1.77	7	0.21	2.1	9.5
化合物 A	0.50	1.0	2	0.25	0.8	4	0.45	1.18	2.3
化合物 B	0.43	1.4	3	0.28	1.3	6	0.42	1.59	3.4
CL: 观察到的清除率; Vss: 稳态下的体积分布; $t_{1/2}$: 终末半衰期									

[0623]

[0624]

化合物	大鼠 C_{max}	大鼠 AUC_{inf} (μM·h)	狗 C_{max}	狗 AUC_{inf} (μM·h)	食蟹猴 C_{max}	食蟹猴 AUC_{inf} (μM·h)
化合物 24	1.8	19	2.2	14.8	1.3	4.5
化合物 38	2.4	13	1.6	3.3	1.3	4.9
化合物 A	1.4	2.7	2.1	5	1.8	2.6
化合物 B	1.1	2.7	1.4	4.3	1.4	2.9
AUC_{inf}: 从 t=0 到无穷大时的曲线下面积; C_{max}: 最大血浆浓度						

[0625] 实施例D

[0626] 测试D:培养的人肝脏肝细胞中的代谢稳定性

[0627] 根据本领域已知的方法制备放射性标记的测试化合物,其中将氚引入结构中代替一个或多个氢。

[0628] 将放射性标记的化合物以0.25μM的底物浓度以及10μCi/mL的放射性浓度在合并

的经冷冻保存的肝细胞中孵育。最终肝细胞浓度为1百万个细胞/mL。将肝细胞/化合物反应混合物溶于pH 7.4的InVitroGRO™ KHB缓冲液(目录号Z99074,BioreclamationIVT,Inc.,Baltimore,MD)中。一式两份地进行孵育。孵育中包括无细胞对照和阳性对照。在95%空气/5%CO_2(v/v)的潮湿气氛下,在37℃培养箱中轻轻摇动地进行孵育。在0、1、3和6小时后取出等分试样(100mL)并加入到200mL猝灭溶液中,猝灭溶液在5%水/95%乙腈(v/v)中包含0.1%(v/v)的TFA。将样品置于振荡器上10分钟,然后以3000g离心30分钟。如下所述,在Dionex HPLC/PerkinElmer Flow Scintillation Analyzer上分析上清液样品。

[0629] 液相色谱-放射色谱

[0630] 通过比较在与Dionex/Chromeleon色谱系统连接的Radiomatic 625TR Flow Scintillation Analyzer上测量到的放射性标记的代谢物峰和母体峰来进行定量。柱子是Phenomenex Synergi fusionRP(150×4.6mm,4mm),保持在32摄氏度。流动相A由在99%水/1%乙腈(v/v)中的0.1%(v v)TFA组成。流动相B由在5%水/95%乙腈(v/v)中的0.1%(v/v)TFA组成。使用100mL的样品注射体积,流速为1mL/min。梯度如下:流动相B在47分钟内线性增加至75%,在75%保持3分钟,变回2%,在2%保持10分钟。

[0631] 通过测量代谢物与母体的相对丰度随时间的变化并从中计算出母体化合物的消失速率来确定代谢稳定性。根据本领域已知的方法使用稳定性数据计算人肝脏清除率预测值。人肝脏清除率预测值显示在下表中。

[0632]

	人肝脏清除率预测值(L/hr/kg)
化合物 24	0.01
化合物 38	0.02
化合物 A	0.09
化合物 B	0.04

[0633] 根据以上比较数据可以推导出以下内容:

[0634] 相对于化合物A和B,化合物24在HIV抗病毒试验中更有效(分别为约9倍和约16倍更有效)。相对于化合物A和B,化合物24在大鼠中具有更长的体内终末半衰期(分别为约14倍和约9倍更长)。相对于化合物A和B,化合物24在大鼠中具有更低的体内清除率(分别为约10倍和约8.6倍更低)。相对于化合物A和B,化合物24在狗中具有更长的体内终末半衰期(分别为约5倍和约4倍更长)。相对于化合物A和B,化合物24在狗中具有更低的体内清除率(分别为约3倍和约4倍更低)。相于对化合物A和B,化合物24在人肝细胞中更稳定,具有更低的预测的肝脏清除率(分别为约9倍和约4倍更稳定)。

[0635] 上述数据表明,与化合物A和B相比,化合物24具有改善的抗病毒功效和改善的药代动力学特性(由大鼠和狗中更长的半衰期以及更低的预测的人类清除率来证明)。

[0636] 另外,相对于化合物A和B,化合物38在HIV抗病毒试验中更有效(分别为约4倍和约8倍更有效)。相对于化合物A和B,化合物38在大鼠中具有更长的体内终末半衰期(分别为约

9.5倍和约6.3倍更长)。相对于化合物A和B,化合物38在大鼠中具有更低的体内清除率(分别为约6.3倍和约5.4倍更低)。与化合物A和B相比,化合物38在狗中具有相似的体内清除率和终末半衰期。相对于化合物A和B,化合物38在人肝细胞中更稳定,具有更低的预测的肝脏清除率(分别为约4.5倍和约2倍更稳定)。

[0637] 上述数据表明,与化合A物和B相比,化合物38具有改善的抗病毒功效和改善的药代动力学特性(由在大鼠和狗中更长的半衰期和更低的预测的人类清除率证明)。

[0638] 根据并取决于所选择的具体活性化合物或是否存在药物载体,以及所采用的制剂类型和施用途径,观察到的具体药理反学应可以变化,并且根据本发明的实践,考虑在结果中的这种预期的变化或差异。

[0639] 本文公开的实施例描述了本文公开的化合物的合成以及用于制备所述化合物的中间体。应该理解,可以组合本文描述的各个步骤。还应理解,可以将各批次的化合物合并,然后在下一个合成步骤中使用。

[0640] 制剂实施例

[0641] 将化合物38(约30mg/kg)配制成在2%泊洛沙姆338盐水(约150mg/mL)溶液中的水性悬浮液。然后将该制剂以单次皮下(SC)注射的形式向大鼠施用,并测定药代动力学(PK)特性。如可在图3中看到的那样,化合物38从单次SC注射开始维持血浆浓度远高于paEC95超过10周。该数据表明化合物38显示出延长释放的药代动力学。

[0642] 制备式Ib化合物在2%泊洛沙姆188的盐水溶液(200mg/mL)中的悬浮液。将该悬浮液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图4显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图4中的数据所示,式Ib化合物在第70天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0643] 制备式Ib化合物在2%泊洛沙姆188的盐水溶液(100mg/mL)中的悬浮液。将该悬浮液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图5显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图5中的数据所示,式Ib化合物在第70天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0644] 制备式Ib化合物的钠盐在2%泊洛沙姆188的盐水溶液(200mg/mL)中的悬浮液。将该悬浮液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图6显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图6所示,式Ib化合物在第70天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0645] 制备式Ib化合物在NMP(100mg/mL)中的溶液。将该溶液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图7显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图7中的数据所示,式Ib化合物在第70天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0646] 制备式Ib化合物在NMP(200mg/mL)中的溶液。将该溶液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图8显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图8中的数据所示,式Ib化合物在第70天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0647] 制备式Ib化合物的钠盐在NMP(200mg/mL)中的溶液。将该溶液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图9显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆

浓度的图。如图9中的数据所示,式Ib化合物在第70天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0648] 制备式Ib化合物在10％乙醇、12％水和78％PEG 200(200mg/ml)中的溶液制剂。将该溶液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图10显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图10中的数据所示,式Ib化合物在第28天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0649] 提供了含有200mg/mL式Ib与1.2摩尔当量NaOH以在10％乙醇、12％水和77％PEG中原位形成钠盐的溶液制剂。将该制剂以6mg/kg口服给药于个体。制备式Ib化合物在10％乙醇、12％水、7％PEG 200(200mg/ml)以及1.2摩尔当量NaOH中的溶液以原位形成钠盐。将该溶液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图11显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图11中的数据所示,式Ib化合物在第28天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0650] 制备式Ib化合物在10％乙醇、13％水和77％四氢呋喃聚乙二醇醚(200mg/mL)以及1.2摩尔当量NaOH中的溶液制剂以原位形成钠盐。将该溶液以6mg/kg的剂量皮下施用于狗,并测定药代动力学(PK)特性。图12显示了作为时间的函数的式Ib化合物的血浆浓度的图。如图12中的数据所示,式Ib化合物在第28天具有可测量的血浆浓度,这表明延长释放的药代动力学。

[0651] 口服制剂实施例

[0652] 制备在硬明胶胶囊中含有在10％乙醇、20％维生素E TPGS和70％MIGLYOL 812中的式Ib化合物的口服制剂。向狗口服施用固定的7.5mg剂量的式Ib化合物,并测定药代动力学(PK)特性。图13显示式Ib化合物的血浆浓度随时间的变化。

[0653] 所有参考文献,包括出版物、专利和专利文件,都通过引用并入本文中,就如同单独通过引用并入本文一样。本发明为各种实施方案和技术提供了参考。然而,应该理解,可以在保持在本公开的精神和范围内的同时进行许多变化和修改。

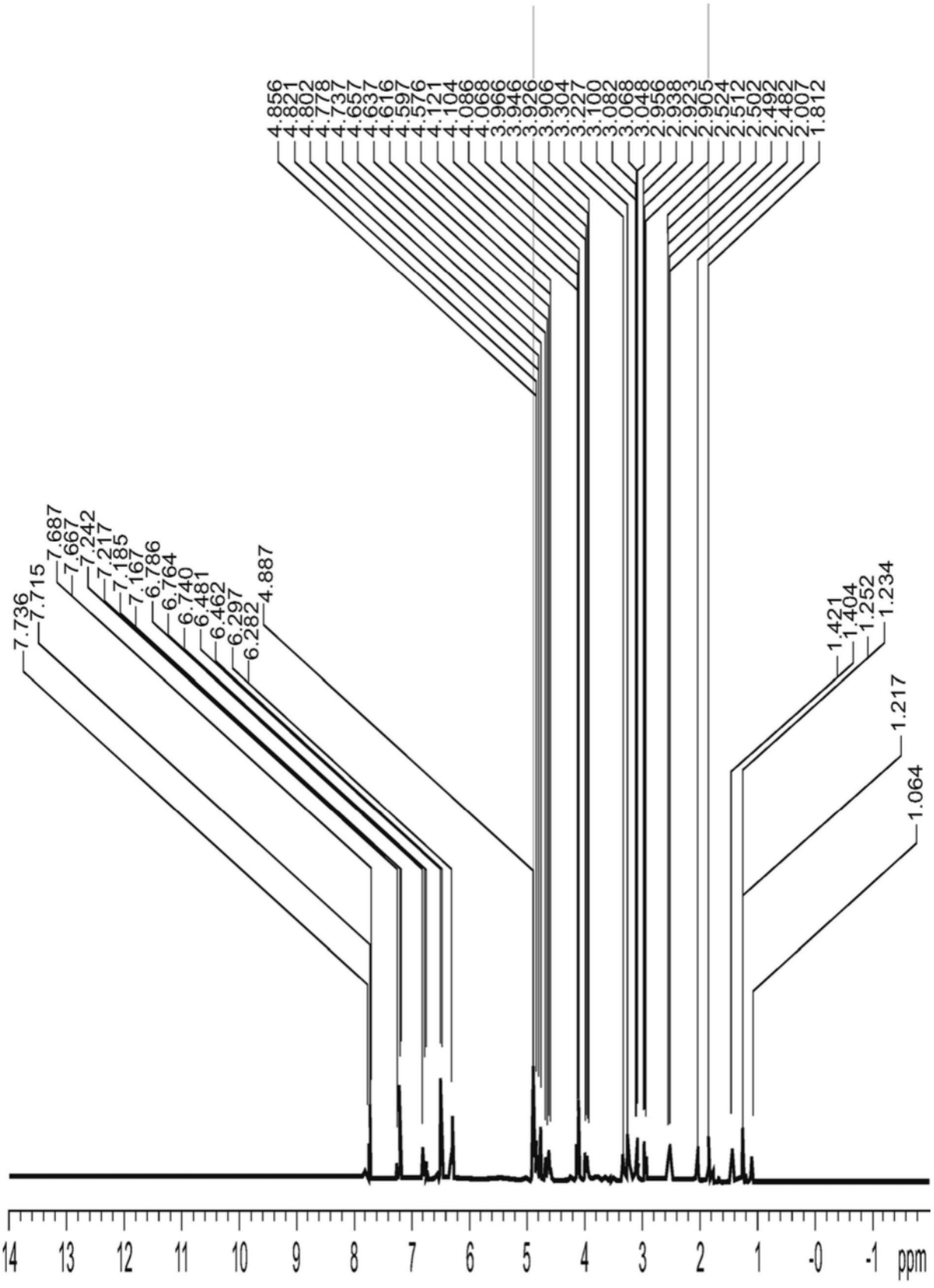

4.856
4.821
4.802
4.778
4.737
4.657
4.637
4.616
4.597
4.576
4.121
4.104
4.086
4.068
3.966
3.946
3.926
3.906
3.304
3.227
3.100
3.082
3.068
3.048
3.956
2.938
2.923
2.905
2.524
2.512
2.502
2.492
2.482
2.007
1.812
7.736
7.715
7.687
7.667
7.242
7.217
7.185
7.167
6.786
6.764
6.740
6.481
6.462
6.297
6.282
4.887
1.421
1.404
1.252
1.234
1.217
1.064
14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 -0 -1 ppm

图1

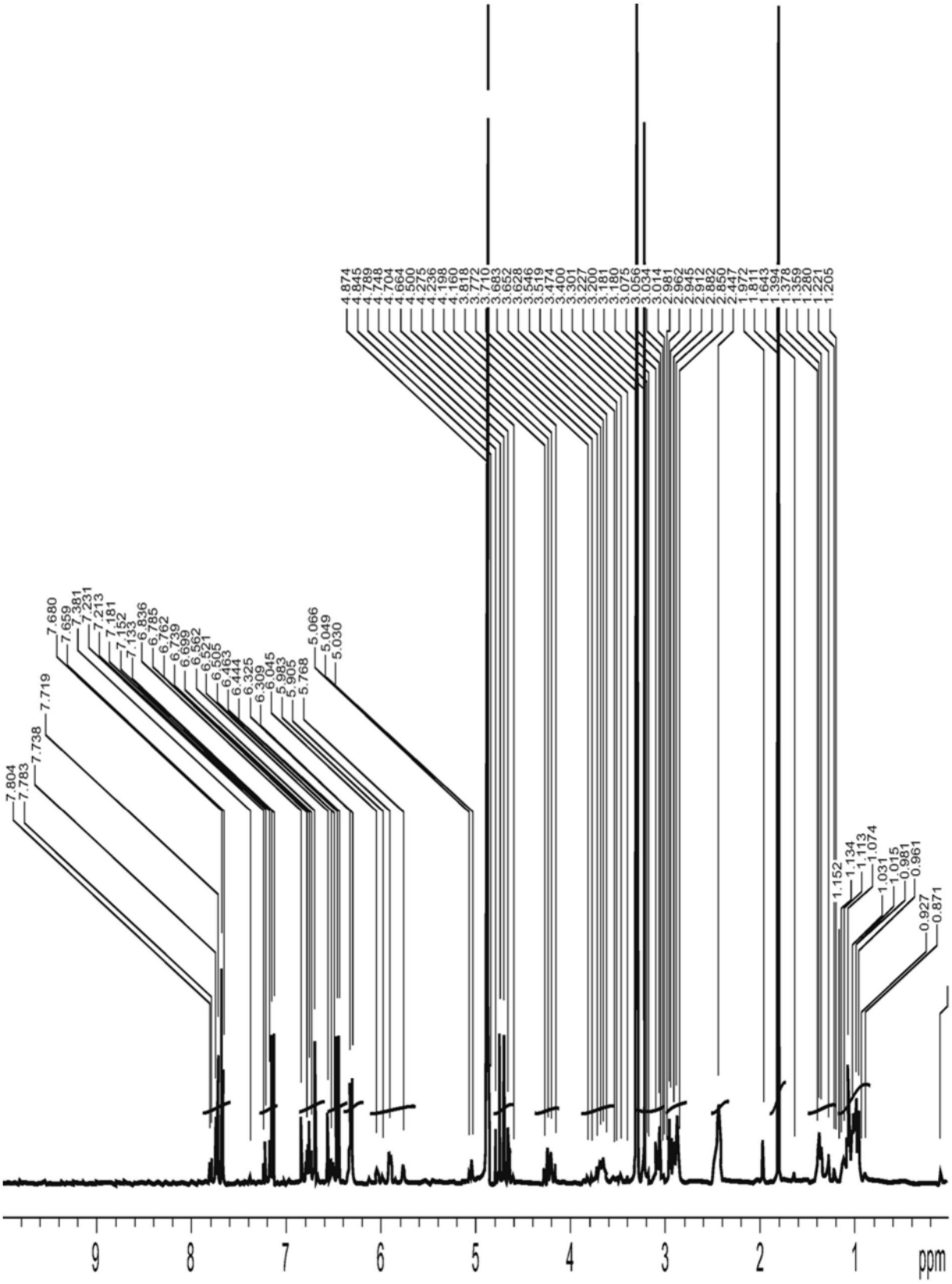

4.874
4.845
4.789
4.748
4.704
4.664
4.500
4.275
4.236
4.198
4.160
3.818
3.772
3.710
3.683
3.652
3.628
3.546
3.519
3.474
3.400
3.301
3.227
3.200
3.181
3.180
3.075
3.056
3.034
3.014
2.981
2.962
2.945
2.912
2.882
2.850
2.447
1.972
1.811
1.643
1.394
1.378
1.369
1.260
1.221
1.205
7.680
7.659
7.381
7.231
7.213
7.181
7.152
7.133
6.836
6.785
6.762
6.739
6.689
6.562
6.521
6.505
6.483
6.444
6.325
6.309
6.045
5.983
5.905
5.768
5.066
5.049
5.030
7.804
7.783
7.738
7.719
1.152
1.134
1.113
1.074
1.031
1.015
0.981
0.961
0.927
0.871
9
8
7
6
5
4
3
2
1
ppm

图2

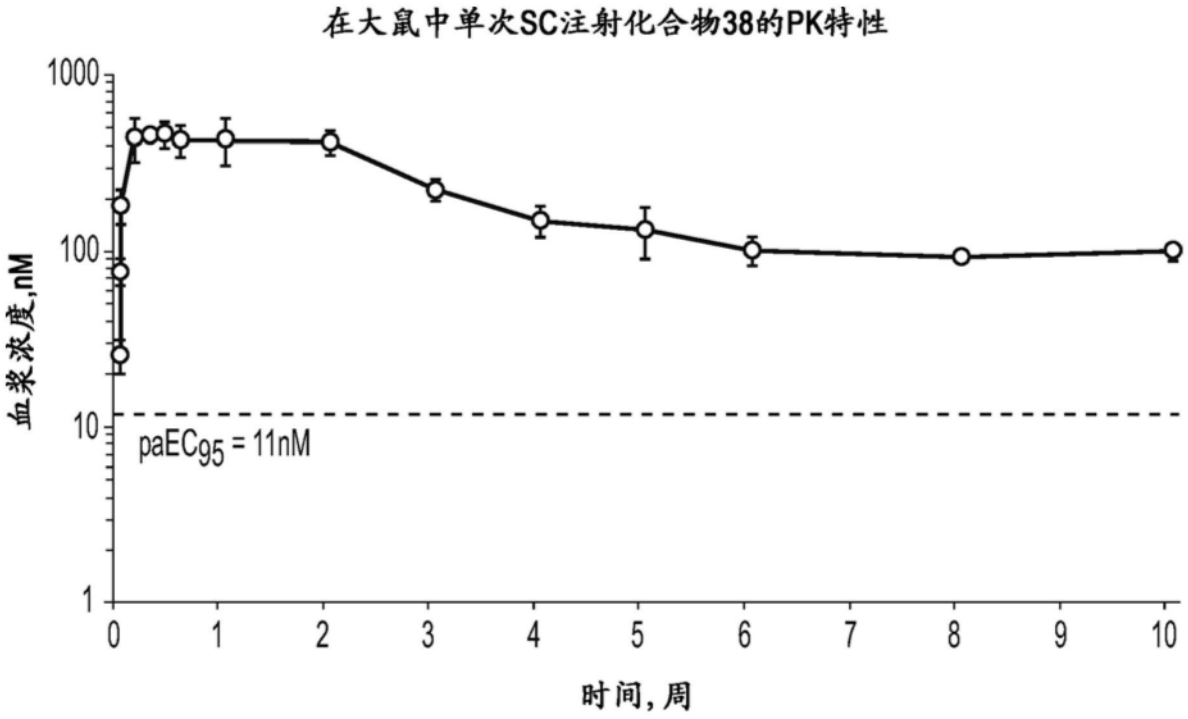

在大鼠中单次SC注射化合物38的PK特性
血浆浓度,nM
1000
100
10
1
paEC95 = 11nM
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
时间,周

图3

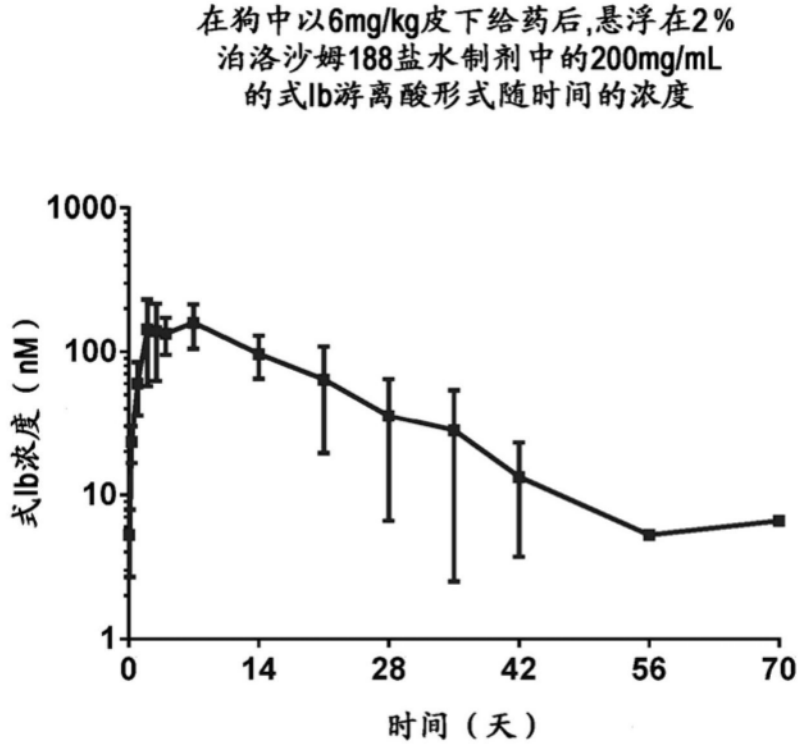

在狗中以6mg/kg皮下给药后,悬浮在2%
泊洛沙姆188盐水制剂中的200mg/mL
的式Ib游离酸形式随时间的浓度
式Ib浓度（nM）
1000
100
10
1
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图4

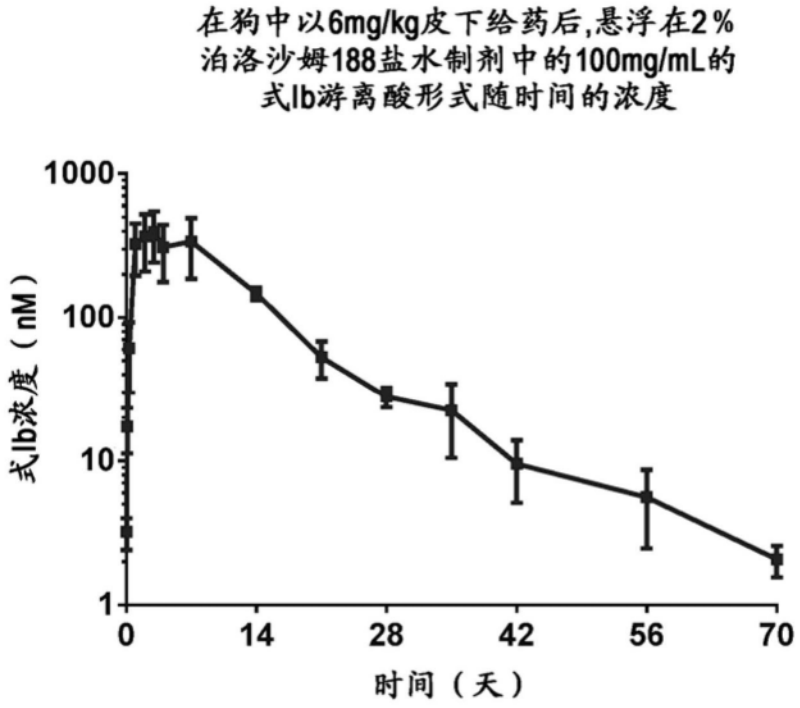

在狗中以6mg/kg皮下给药后,悬浮在2%
泊洛沙姆188盐水制剂中的100mg/mL的
式Ib游离酸形式随时间的浓度
式Ib浓度（nM）
1000
100
10
1
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图5

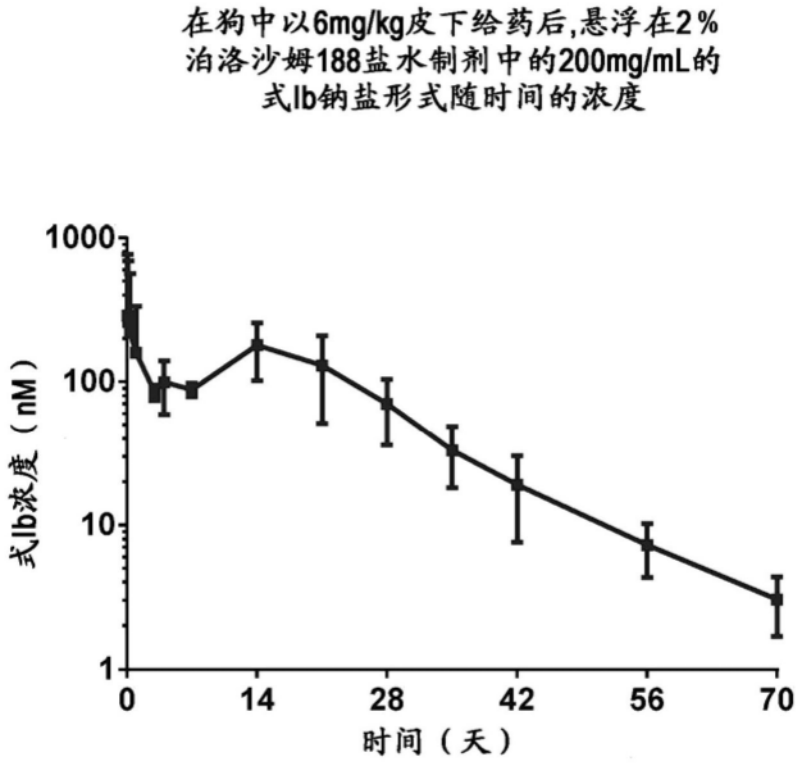

在狗中以6mg/kg皮下给药后,悬浮在2%
泊洛沙姆188盐水制剂中的200mg/mL的
式Ib钠盐形式随时间的浓度
式Ib浓度（nM）
1000
100
10
1
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图6

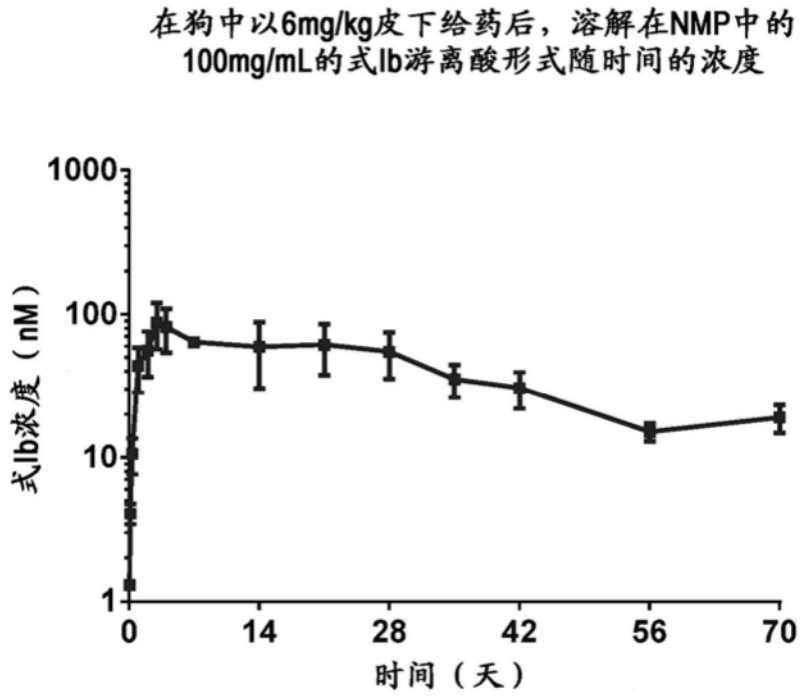

在狗中以6mg/kg皮下给药后，溶解在NMP中的
100mg/mL的式Ib游离酸形式随时间的浓度
式Ib浓度（nM）
1000
100
10
1
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图7

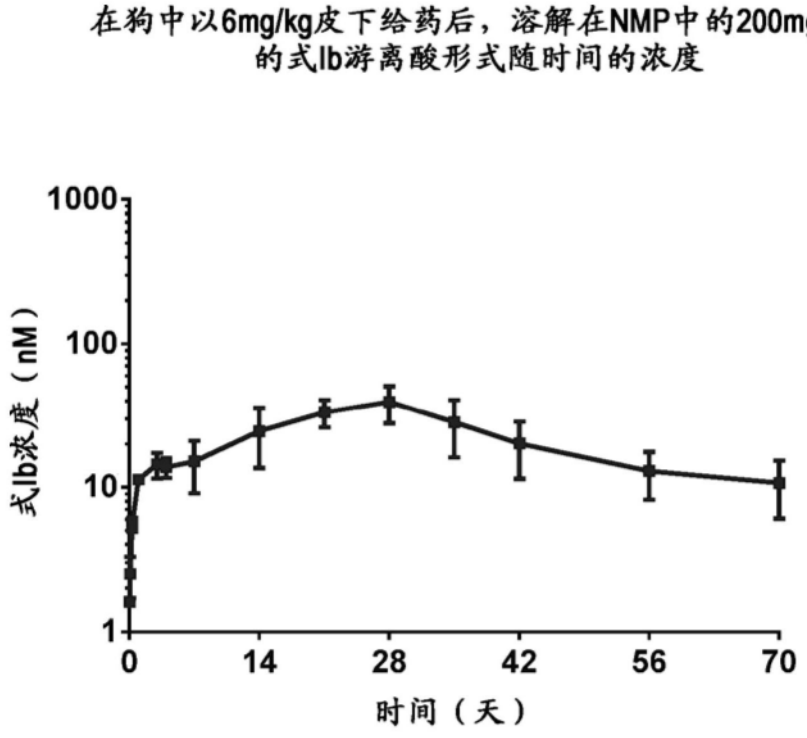

在狗中以6mg/kg皮下给药后，溶解在NMP中的200mg/mL
的式Ib游离酸形式随时间的浓度
式Ib浓度（nM）
1000
100
10
1
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图8

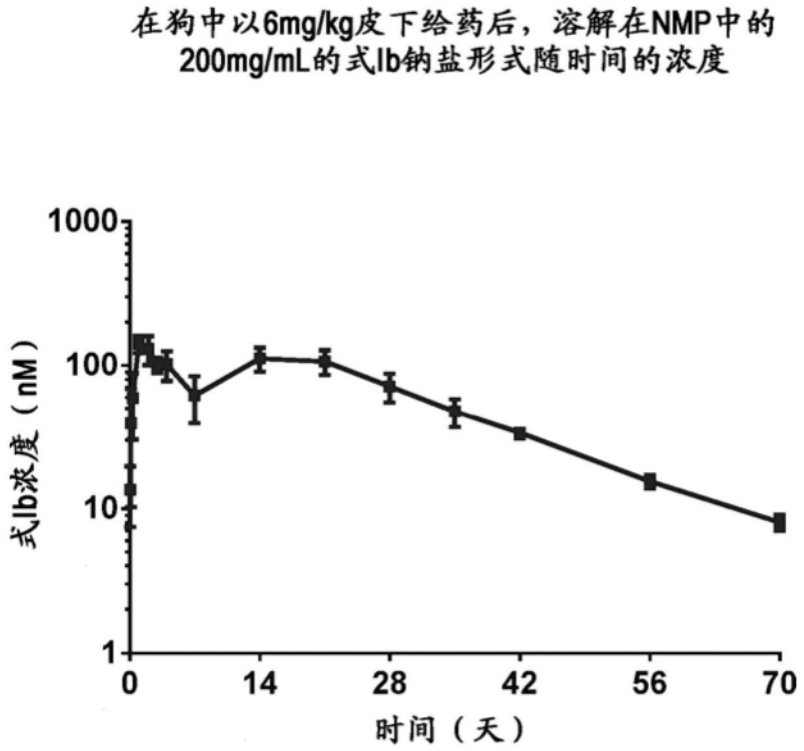

在狗中以6mg/kg皮下给药后，溶解在NMP中的
200mg/mL的式Ib钠盐形式随时间的浓度
1000
100
10
1
式Ib浓度（nM）
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图9

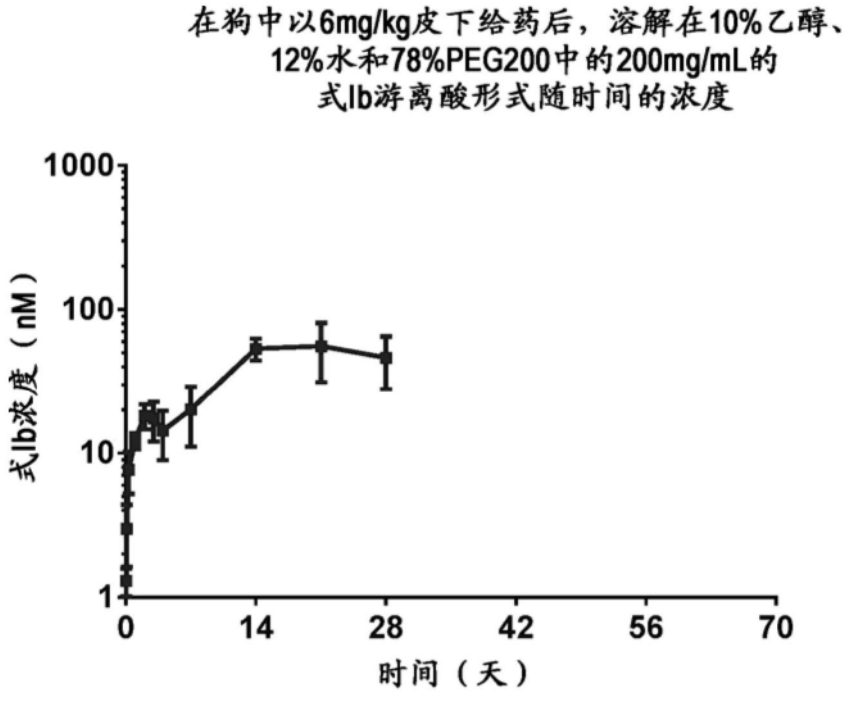

在狗中以6mg/kg皮下给药后，溶解在10%乙醇、
12%水和78%PEG200中的200mg/mL的
式Ib游离酸形式随时间的浓度
1000
100
10
1
式Ib浓度（nM）
0
14
28
42
56
70
时间（天）

图10

在狗中以6mg/kg皮下给药后，与1.2摩尔当量氢氧化钠溶解在10%乙醇、12%水和77%PEG200中的200mg/mL的式Ib随时间的浓度

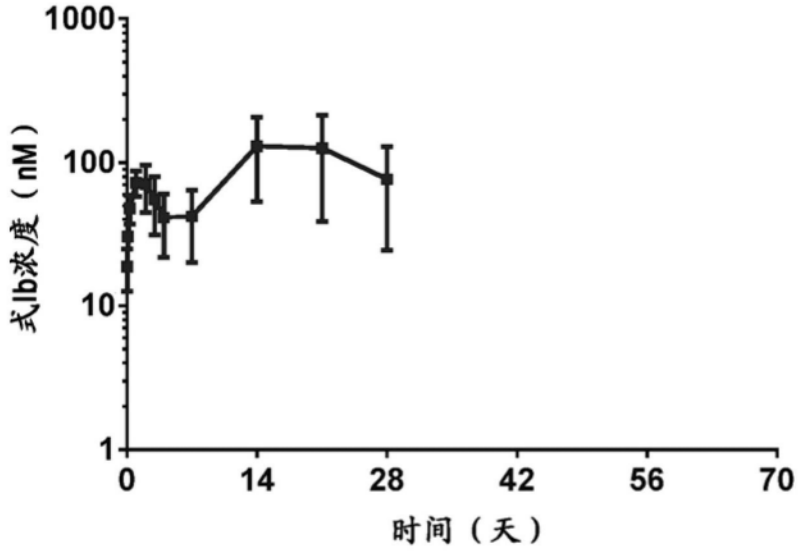


图11

在狗中以6mg/kg皮下给药后，与1.2摩尔当量NaOH溶解在10%乙醇、13%水和77%四氢呋喃聚乙二醇醚中的200mg/mL的式Ib随时间的浓度

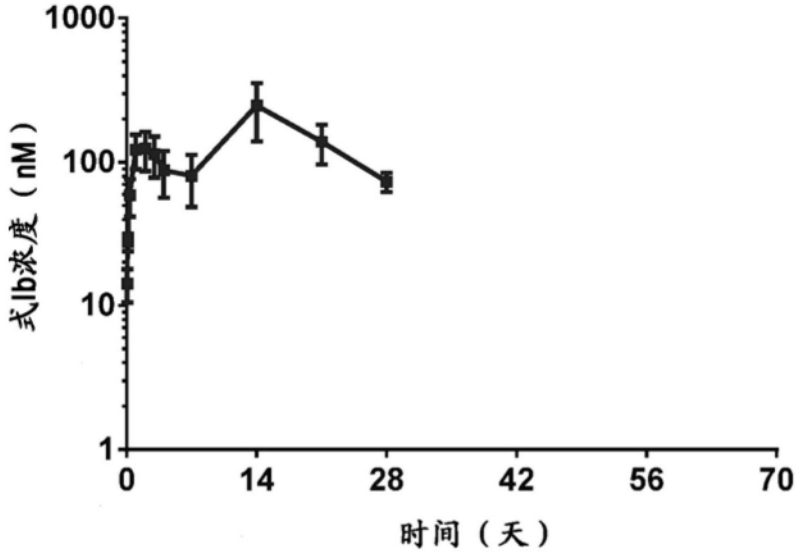


图12

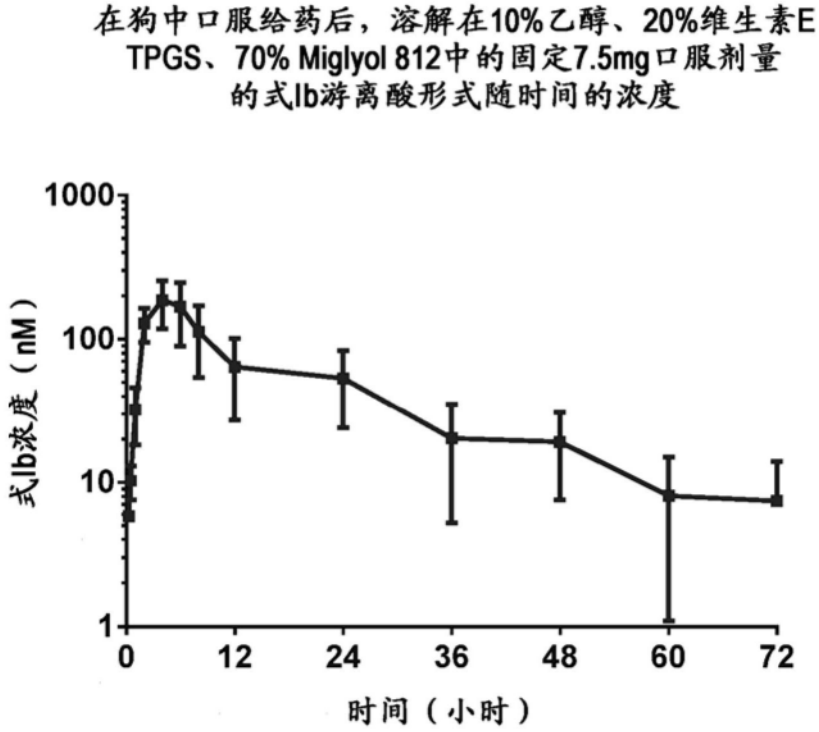

在狗中口服给药后，溶解在10%乙醇、20%维生素E
TPGS、70% Miglyol 812中的固定7.5mg口服剂量
的式Ib游离酸形式随时间的浓度
1000
100
10
1
式Ib浓度（nM）
0
12
24
36
48
60
72
时间（小时）

图13